KINETIK VON SELEN – 75 – METHIONIN UND DESSEN METABOLITEN IN VERSCHIEDENEN ORGANEN UND DER FETOPLAZENTAREN EINHEIT DER RATTE BEI NORMALER UND GESTÖRTER GESTATION

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GERHARD BENDER
aus Heilbronn

BONN 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0025

KINETIK VON SELEN – 75 – METHIONIN UND DESSEN METABOLITEN IN VERSCHIEDENEN ORGANEN UND DER FETOPLAZENTAREN EINHEIT DER RATTE BEI NORMALER UND GESTÖRTER GESTATION

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GERHARD BENDER
aus Heilbronn

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. St. Mund-Hoym
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H.J. Biersack

Tag der mündlichen Prüfung: 8. August 1980

Aus der Universitäts-Frauenklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. E.J. Plotz

Druck: Wehle Dissertationsdruck, Witterschlick

UNIV. LEIDEN BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	6
2.	LITERATURÜBERSICHT und PROBLEMSTELLUNG	7
2.1	Gestörte Gestation, Definition	7
2.2	Aminosäurekonzentration in maternem und fetalem Plasma	8
2.2.1	Ungestörte Gestation	8
2.2.2	Gestörte Gestation	10
2.3	Eiweißstoffwechsel	11
2.3.1	Normale Gestation	11
2.3.2	Gestörte Gestation	12
2.4	Funktion der Plazenta, Transportmechanismus	12
2.5	Hormone	14
2.6	Stoffwechselwege des Methionin und Zyst(e)in	15
2.7	Kompartimente des Aminosäurestoffwechsels	18
2.8	Kinetik von markierten Aminosäuren nach i.v.-Injektion	21
2.9	Problemstellung	25
3.	MATERIAL und METHODEN	25
3.1.1	Versuchstiere	25
3.1.2	Markierte Aminosäure (Selen-75-Methionin)	27
3.1.3	Tierhaltung	28
3.1.4	Lagerung	28
3.2	Methoden	29
3.2.1	Injektion von Selen-75-Methionin und Gewinnung radioaktiv markierter Organe	29
3.2.2	Bestimmung der Aktivität	30
3.2.3	Statistische Auswertung	31
4.	ERGEBNISSE	32
4.1	Blut	45
4.2	Leber	45
4.3	Niere	46
4.4	Skelettmuskel	47

4.5 Fetoplazentare Einheit 47
4.6 Fet 48
4.7 Plazenta 49
4.8 Fetoplazentarer Quotient 49
5. DISKUSSION 50
5.1 Mütterliche Organe 50
5.2 Fetoplazentare Einheit, Fet und Plazenta 52
5.3 Auswirkungen, Anwendbarkeit 56
6. ZUSAMMENFASSUNG 56
7. LITERATURVERZEICHNIS 59
8. DANKVERMERK 74
9. LEBENSLAUF 75

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

EZR	Extrazellulärraum
F/P	fetoplazentarer Quotient
IVR	intravasaler Raum
IZR	Intrazellulärraum
ROA	relative Organaktivität
SD	Standardabweichung

1. EINLEITUNG

Voraussetzung für eine ungestörte fetale Entwicklung ist eine ausreichende Substratversorgung des Feten sowie dessen Fähigkeit, vorhandene Substrate zu nutzen.

Besondere Bedeutung kommt den Aminosäuren zu, die wegen des fetalen Wachstums in großer Menge benötigt werden und nicht de novo synthetisiert werden können.

So sind der Aminosäurestoffwechsel in der Schwangerschaft und dessen mögliche Beeinträchtigung im Falle gestörter fetaler Entwicklung Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die uns vorliegenden Arbeiten gehen dabei entweder von der Bestimmung der Aminosäurekonzentration im mütterlichen und fetalen Plasma oder der Proteinhalbwertszeiten in mütterlichen und fetalen Organen aus.

Die dabei erhobenen Befunde sprechen generell für einen aktiven diaplazentaren Transport der Aminosäuren und eine allgemeine Zunahme des Eiweißstoffwechsels in der Schwangerschaft. Im Falle gestörter Gestation ist diese Stoffwechselsteigerung weniger ausgeprägt, auch der diaplazentare Transport scheint vermindert. Nach Ansicht vieler Autoren ist diese zu Substratmangel führende hypothetische Transportminderung eigentliche Ursache des reduzierten Proteinmetabolismus. Ein Beweis dafür ist aber weder aus den Konzentrationsverhältnissen, die von Zufuhr und Utilisation abhängen, noch aus der Kenntnis der Proteinhalbwertszeiten zu erbringen:

Die Proteinsynthese stellt nur eine Form der Aminosäurenutilisation dar, etliche mehrfunktionelle Aminosäuren gehen zum oft überwiegenden Teil andere Stoffwechselwege, und gerade im Falle gestörter fetaler Entwicklung ist eine Um-

verteilung zwischen verschiedenen Arten der Utilisation anzunehmen. Eine Aminosäure kann nach dieser Überlegung im fetalen Plasma in verminderter Konzentration vorliegen, auch der Einbau in die körpereigenen Eiweiße kann reduziert sein und dennoch ein gleichgroßer oder sogar gesteigerter diaplazentarer Transport bestehen, wobei ein vermehrter Teil der transportierten Aminosäure einem anderen Stoffwechselweg zufließt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Kinetik einer mehrfunktionellen Aminosäure (Methionin) zu bestimmen und daraus Rückschlüsse auf die Art der Utilisation unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen wie gestörte und ungestörte Schwangerschaft zu ziehen.

2. LITERATURÜBERSICHT UND PROBLEMSTELLUNG

2.1 Gestörte Gestation, Definition

In seinem Versuch der Klassifikation intrauteriner Wachstumsretardierungen beim Menschen unterscheidet ROSSO (60) zwischen zwei Typen:

Typ I bezeichnet ein kleines Kind mit proportioniert kleinem Kopf, reduzierter Körperlänge und verringertem Gewicht, eine Form, die insbesondere infolge mütterlicher Unterernährung auftritt. Die gesamte körperliche Entwicklung einschließlich des Gehirns ist etwa gleichmäßig vermindert.

Typ II entspricht einem sogenannten dysproportioniertem kleinen Kind mit verhältnismäßig großem Kopf und einer Hirnmasse, die etwa einem gleichaltrigen normalentwickelten Kind entspricht.

Bei dem Typ II besteht demnach eine ausgesprochene Bevorzugung der Hirnentwicklung gegenüber dem allgemeinen Körperwachstum. Als Ursache werden in erster Linie mütterliche Gefäßprozesse besonders im uterinen Bereich angenommen, die zu einer Minderdurchblutung der Plazenta und zur Mangelversorgung des Feten führen. Beide Typen sind im Tierexperiment reproduzierbar.

Wenn auch in der Mehrzahl der vorliegenden Arbeiten nicht zwischen diesen Typen unterschieden wird, so ist doch aus der Versuchsbeschreibung erkennbar, daß es sich meist um den Typ II handelt. Auf Ausnahmen werden wir ausdrücklich hinweisen. Das im Folgenden beschriebene Modell entspricht in klassischer Weise dem Typ II.

2.2 Aminosäurekonzentration in maternem und fetalem Plasma

2.2.1 Ungestörte Gestation

1947 wies BONSNES (5) im Plasma schwangerer Frauen einen gegenüber dem Plasma Nichtschwangerer um 25 % erniedrigten α-Amino - N - Spiegel nach. Dieser Abfall ist nicht für alle Aminosäuren gleich stark, das Aminosäurespektrum ist somit in der Schwangerschaft weitgehend verändert (25, 50, 64).

Dem steht eine wesentlich höhere fetale Aminosäurekonzentration gegenüber, wie RABINOWITSCH (56) bereits 1914 zeigte und wie es in späteren Untersuchungen bestätigt wurde. Das Aminosäurespektrum im fetalen Plasma ist ein anderes als im mütterlichen (9,27, 45, 79).

Dementsprechend unterscheiden sich die Konzentrationsgradienten, d.h. das Verhältnis der Aminosäurekonzentration im fetalen zu dem im mütterlichen Plasma, für die einzelnen Aminosäuren. HERMS (28) beschrieb 3 Gruppen von Aminosäuren, denen er die Gradienten <1 (Zyst(e)in, Aspartat), 1 - 2 (die meisten Aminosäuren, unter anderem Methionin) und >2 (Ornithin, Lysin) zuordnen konnte. Ähnlich, aber noch differenzierter sind die Ergebnisse von YOUNG und Mc FADYEN (78), die entsprechende Gruppen von Aminosäuren abhängig von deren physikochemischen Eigenschaften unterscheiden und denen sie getrennte Transportwege zuordnen. Auch über die Tragzeit ändern sich diese Konzentrationsgradienten, so wird bei der Ratte am 20. Tag für die synthetische Aminosäure α-Amino-Butyrat (AIB) ein Maximum erreicht (59).

Die erreichte Aminosäurekonzentration bzw. die kumulierte Menge ist (in vivo) unabhängig von der maternen Plasmakonzentration. Auch deren unphysiologische zwei- bis dreifache Überhöhung hat nur eine geringe Erhöhung der fetalen Aminosäurekonzentration zur Folge (10, 78).

Beobachtungen von ANTONOV (1) und C.A. SMITH (62) in Kriegszeiten mit gehäufter materner Malnutrion, die fetale Mangelentwicklung des Typs I nach ROSSO (60) verursachte, zeigten, daß auch eine Absenkung des maternen Plasmaaminosäurespiegels in weiten Grenzen nicht zur signifikanten Abnahme der fetalen Plasmaaminosäurekonzentration führt.

Dem widersprechen die Beobachtungen von WAPNIR und DIERKS-VENTLING (71), die eine gewisse Korrelation

zwischen materner und fetaler Aminosäurekonzentration fanden:

Bei deren Versuchen wurden die maternen Aminosäurespiegel auf das 20- bis 30-fache der Norm erhöht, so daß ein Vergleich mit physiologischen Verhältnissen wohl kaum mehr zulässig ist.

Aus in-vitro-Perfusionsversuchen mit Meerschweinchenplazenten geht hervor, daß das einfache Perfusat nahezu identisch ist mit den angebotenen Aminosäuren (75). Die beschriebenen Veränderungen sind demnach an die intakte fetoplazentare Einheit gebunden.

2.2.2 Gestörte Gestation

Die Plasmaaminosäurekonzentration einer Frau mit wachstumsretardiertem Fet liegt auf einem höheren Niveau als bei ungestörter Schwangerschaft, nahe dem Nichtschwangerer. Auch das Aminosäurespektrum ist gegenüber Frauen mit ungestörter Gestation wie auch gegenüber Nichtschwangeren verändert (8, 28, 44, 79).

Nach MOGHISSI (44), der ähnlich wie ROSSO verschiedene Typen der fetalen Mangelentwicklung unterscheidet, sind Änderungen des Aminosäure- und Proteinspektrums spezifisch für den jeweiligen Typ.

Die fetale Aminosäurekonzentration ist für die meisten Aminosäuren erniedrigt. Bei einzelnen Aminosäuren fanden sich jedoch höhere fetale Spiegel als in normalen Feten mit Verschiebung der in Abs. 2.2.1 beschrie-

benen Gruppen bzw. des ihnen zugeordneten Konzentrationsgradienten (28, 38, 78). So fand HERMS (28), daß Methionin, das bei normaler Schwangerschaft im fetalen Plasma ca. eineinhalbmal höher konzentriert ist als im mütterlichen Plasma, bei gestörter Gestation mehr als zweimal so hoch liegt.

2.3 Eiweißstoffwechsel

2.3.1 Normale Gestation

Der Eiweißumsatz des Feten ist im Durchschnitt 20 - 30 mal höher als der des erwachsenen nicht schwangeren Individuums (76). Am höchsten ist er in der Plazenta und der fetalen Leber, entsprechend der zentralen Bedeutung dieser Organe für den (fetalen) Gesamtorganismus. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied in der Plasmahalbwertszeit und Plasmaclearance der Aminosäuren zwischen Mutter und Fet, der durchschnittliche mütterliche Umsatz ist demnach in demselben Maße gesteigert (78).

Auch die Serumproteine werden vermehrt gebildet. Daß deren gleichfalls gesteigerter (renaler) Abbau jedoch in erster Linie die eher nierengängigen relativ niedermolekularen Albumine betrifft, führt zu der von zahlreichen Autoren beschriebenen Änderung des Serumproteinspektrums in der Schwangerschaft (30, 32, 39, 69).

2.3.2 Gestörte Gestation

Bei gestörter Gestation im Sinne des Typ II nach ROSSO ist die Proteinhalbwertszeit des Feten verlängert, im fetalen Skelettmuskel ca. um das zehnfache, in der fetalen Leber um das zwei- bis dreifache. Herzmuskel und Hirn bleiben fast unbeeinflußt (60, 76). Auch der relative Proteingehalt der Zelle (Gramm Protein/Gramm DNA) nimmt ab. Wieder ist das Hirn bevorzugt, hier sind die Relationen nahezu unverändert (72).

Dementsprechend beträgt das Hirngewicht dieses wachstumsretardierten Feten ca. 100 %, das der Leber ca. 60 % der Altersnorm.

Ist mütterlicher Proteinmangel Ursache der Mangelentwicklung (Typ I nach ROSSO), so ist auch die Hirnentwicklung beeinträchtigt, die Zahl der Hirnzellen vermindert (44).

2.4 Funktion der Plazenta, Transportmechanismus

Aus den in 2.2.1 und 2.2.2 beschriebenen Konzentrationsverhältnissen ist die Vorstellung eines aktiven Aminosäuretransports von der Mutter zum Feten abzuleiten (12, 13, 21, 23, 24, 75, 77, 78). In die gleiche Richtung weist die Beobachtung der Hemmbarkeit durch Stoffwechselgifte wie Zyanid und 2.4. - Dinitrophenol, der Stereospezifität und der kompetitiven Hemmung (43, 54, 78).

Als Ort des hypothetischen Transportmechanismus bietet sich die Plazenta als Berührungspunkt zwischen maternem und fetalem Kreislauf an. ROSSO (59) fand nach einmaliger Injektion der synthetischen Aminosäure α-Amino-Butyrat (AIB) im Tierversuch (Ratte) eine direkt proportionale Beziehung zwischen der vom Feten aufgenommenen Aminosäuremenge und der in der Plazenta erreichten Konzentration. Ebenfalls mit AIB fanden DANCIS et al. (12) unter den Bedingungen der Dauerinfusion, d.h. des konstanten maternen Plasmaspiegels, die höchste erreichte Konzentration in dem fetalen Anteil der Plazenta, dann in absteigender Konzentration im fetalen Plasma, in dem maternen Anteil der Plazenta und im mütterlichen Plasma. Andererseits besteht nach CURET (10) zu einem gegebenen Zeitpunkt keine Korrelation zwischen der aus maternem Plasma aufgenommenen und in fetales Plasma freigesetzten Aminosäure.

CURET wie DANCIS folgern aus ihren Beobachtungen einen Zweischrittmechanismus des diaplazentaren Transports mit 1. energieabhängiger Aufnahme in die (fetale) Plazenta und 2. einer verzögerten Freisetzung in den fetalen Kreislauf.

Dieser Transportmechanismus müßte nach 2.2.1, da er in weiten Grenzen unabhängig von der maternen Plasmakonzentration bleibt, im Sättigungsbereich bei niedrigem Sättigungspunkt ablaufen. Eine Reduzierung des uterinen Blutstroms, wie auch der Plazentafläche, führt jedoch zu den unter 2.2.2 und 2.3.2 beschriebenen Veränderungen und klinisch zu fetaler Mangelentwicklung (10, 29, 60, 73). Als Ursache sehen manche Autoren O_2-Mangel mit dem daraus entstehenden Energiemangel für das Transportsystem an, die

beschriebenen Veränderungen wären somit auf verminderten diaplazentaren Transport und den daraus folgenden Substratmangel zurückzuführen (7, 10).

HERMS (28) weist darauf hin, daß die von ihm gefundenen Verschiebungen des Aminosäurespektrums bei gestörter Gestation hierdurch nicht erklärbar sind und nimmt eine veränderte Utilisation an, d.h. eine veränderte Ausschöpfung der Aminosäuren aus dem fetalen Plasma. Hiermit stimmt die Beobachtung eines für einige Aminosäuren erniedrigten, für andere erhöhten Gradienten zwischen Arteria und Vena umbilicalis gut überein (27, 28).

Diskutiert wird auch eine direkte, z.B. hormonelle Beeinflussung des diaplazentaren Transports, wie sie GAULL (21) für Cystein zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Transmethylierung (vgl. 2.6) bei physiologischer Schwangerschaft annimmt.

Auf die Bedeutung der Plazenta als endokrines Organ, besonders für die Produktion von HCG, Oestrogenen und Progesteron, und als zentrales fetales Stoffwechselorgan soll hier nicht näher eingegangen werden.

2.5 Hormone

Die in 2.2.1 und 2.2.2 beschriebenen Veränderungen der maternen Aminosäurekonzentrationen sind neben dem Abstrom in die fetoplazentare Einheit hormonell bedingten Stoffwechselsteigerungen zuzuschreiben (23, 52, 67).

Gestagene und Oestrogene beeinflussen die Plasmakonzentrationen jeweils unterschiedlicher Aminosäuren; die Kombination beider Hormongruppen, z.B. in hormonellen Kontrazeptiva, führt zu einer Änderung des Aminosäurespektrums ähnlich der in 2.2.1 beschriebenen Änderung in der Schwangerschaft (11, 33).

Auch die in der Schwangerschaft erhöhte renale Ausscheidung von Plasmaproteinen und freien Aminosäuren (vgl. Abs. 2.3.1) läßt sich experimentell durch Oestrogene und Progesteron (81), besonders aber durch Cortisol (26, 80) reproduzieren.

2.6 Stoffwechselwege des Methionin und Zyst(e)in

Methionin ist eine mehrfunktionelle essentielle Aminosäure. Beim gesunden, normal ernährten Erwachsenen gehen bis zu 90 % des zugeführten Methionins in den sogenannten Methylierungszyklus ein (15, 57, 68). Das nach Abgabe einer Methylgruppe entstehende Homozyst(e)in wird entweder durch Übernahme einer Methylgruppe aus methylierter Tetrahydrofolsäure zurückverwandelt in Methionin, oder weiter umgebaut in Zystathionin und Zyst(e)in. Der weitere Abbau führt zu Taurin und Sulfat, die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal (34, 65, 66). Zyst(e)inüberschuß hemmt die Zystathionin-Synthase, es überwiegt die Remethylierung (6, 16, 58).

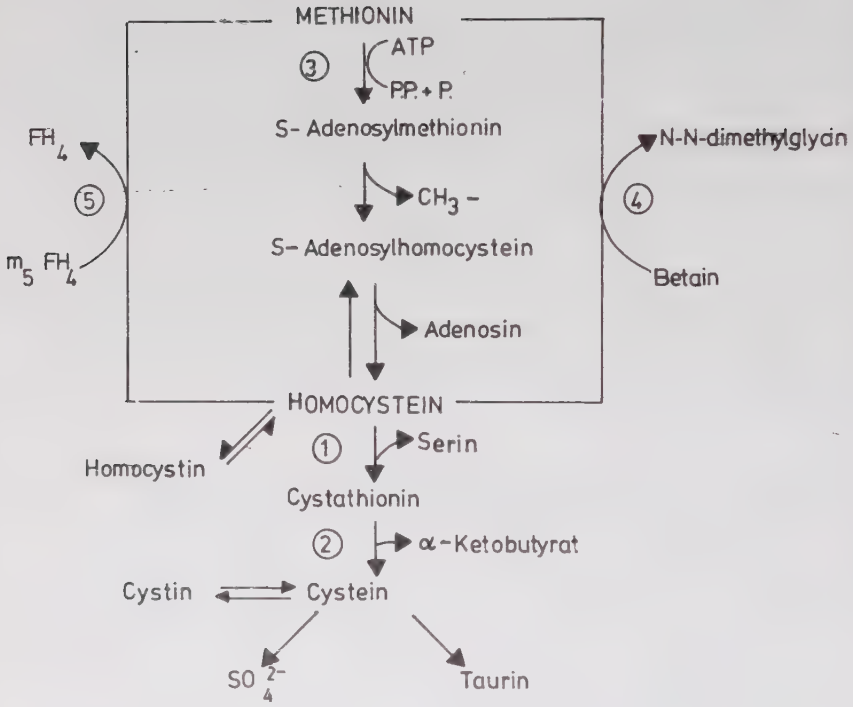


Abb. 1: Methylierungszyklus
1: Zystathionin - Synthase
2: Zystathionase
3: Methionin-Adenosyltransferase
4: ß - Homozyst(e)in - Methyltransferase
5: N 3 - Methyltetrahydrofolsäure - Homozyst(e)in - Methyltransferase.

Die Verhältnisse beim menschlichen Feten unterscheiden sich in wesentlichen Punkten von denen des Erwachsenen: die Zystathionase ist in der fetalen Leber, dem fetalen Hirn und den meisten anderen fetalen Organen nur in Spuren, die Methionin-Adenosyltransferase und die Zystathioninsynthase in deutlich verminderter Aktivität (1/4 -1/5) vorhanden (18, 19, 20). In der fetalen Niere wird die gleiche Aktivität erreicht wie beim Erwachsenen.

Die Transmethylierung erfolgt hier nur bis zum Zystathionin, das, schwer membrangängig (66), in hoher Konzentration in der fetalen Leber und dem Hirn gefunden wird. Entsprechend hoch ist die Aktivität der Remethylierung in diesen Organen.

In der Plazenta finden sich keine Enzyme des Methylierungszyklus (22).

Bei der Ratte unterscheiden sich die Enzymaktivitäten zwischen Fet und erwachsenem Tier nicht (22).

Methylgruppen werden zur Bildung quartärer Amine in der Hirnentwicklung wie auch zur Synthese oberflächenaktiver Substanzen, z.B. des membranstabilisierenden Faktors der Lunge, benötigt (18, 19). STERNOWSKY (65) berichtet über eine erhöhte Aktivität der Methionin-Adenosyltransferase in der fetalen (menschlichen) Lunge im letzten Trimenon, zu dem Zeitpunkt also, zu dem extrauterines Leben möglich wird. In der fetalen Kaninchenlunge fehlt diese Aktivität, das frühgeborene Kaninchen kann nicht überleben. Er schließt daraus auf eine Korrelation zwischen Überlebensfähigkeit und Funktionieren der Transmethylierung.

Die Methionin-Adenosyltransferase wird durch Corticoide aktiviert (55). In der Klinik findet diese Erkenntnis seit wenigen Jahren praktische Anwendung in der Corticoidtherapie zur Vermeidung eines idiopathischen Atemnotsyndroms bei drohender Frühgeburtlichkeit.

2.7 Kompartimente des Aminosäurestoffwechsels

Grundlegend für die Wertung der vorliegenden Ergebnisse und zur Kritik der aufgestellten Hypothesen ist die Verdeutlichung der generellen Stoffwechselwege im Aminosäuremetabolismus und der beteiligten Kompartimente:

Gemeinsamer Pool aller freien Aminosäuren ist der Extrazellulärraum (EZR). Von dort erfolgt nahezu verzögerungsfrei der Austausch mit dem Intrazellulärraum (IZR), (37, 40, 46, 51, 74), Voraussetzung für den Einbau in Proteine (Pool der gebundenen Aminosäuren) wie auch weiterer Verstoffwechselung (z.B. Gluconeogenese, Transmethylierung, Harnstoffbildung). Der weitaus größte Teil der Aminosäuren (n x 100) liegt in proteingebundener Form vor (31, 46, 76).

Ein Teil der verstoffwechselten, d.h. nicht zur Proteinsynthese verwendeten Aminosäuren fließt in identischer oder anderer Form, aber als Aminosäure, in den freien Pool zurück (z.B. Methionin und Zyst(e)in aus dem Methylierungszyklus), der größte Teil jedoch verläßt den Aminosäurepool endgültig, z.B. als Harnstoff, der über die Nieren ausgeschieden wird.

Ebenfalls über die Nieren ausgeschieden werden freie und gebundene Aminosäuren (Serumeiweiß), der größere Teil jedoch wird rückresorbiert, wobei die Proteine zum Teil in Aminosäuren gespalten werden (30, 69).

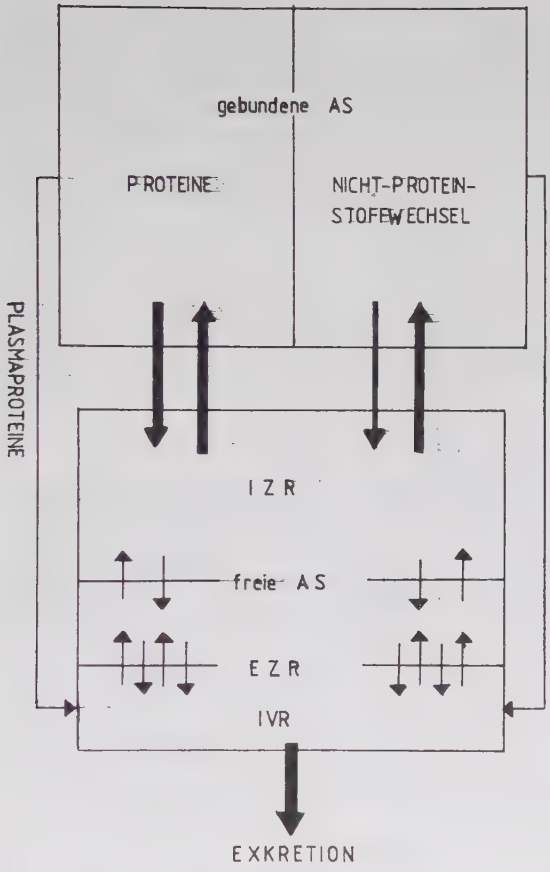


Abb. 2: Aminosäurestoffwechselwege und -Kompartimente
(nicht maßstabgerechte Darstellung)

gebundene AS: Pool der gebundenen Aminosäuren
freie AS: Pool der freien Aminosäuren
IZR: Intrazellulärraum
EZR: Extrazellulärraum
IVR: intravasaler Raum

Generell nicht anders liegen die Verhältnisse in der fetoplazentaren Einheit, wenn auch hier einzelne Stoffwechselwege noch nicht ausgereift sind (vgl. Abs. 2.6). Man kann sich also Mutter und Fet als zwei über die Plazenta miteinander verbundene Kompartimentsysteme vorstellen, wobei die Ausscheidung der fetalen Aminosäure über den mütterlichen Kreislauf und zum geringen Teil in die Amnionhöhle erfolgt.

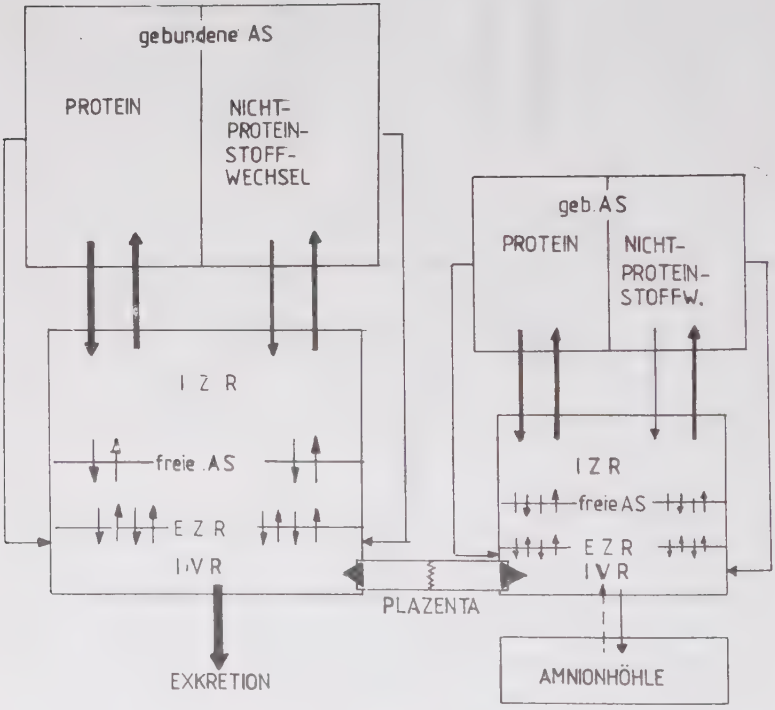


Abb. 3: Verbindung der mütterlichen und fetalen Aminosäurestoffwechselkompartimente über die Plazenta.

Links Darstellung des maternen, rechts des fetalen Organismus (nicht maßstabgerecht).

Hieraus wird deutlich, daß es nicht möglich ist, aus der Bestimmung der Konzentrationen freier Aminosäuren im Plasma von Mutter und Fet eine Aussage über die Größe des diaplazentaren Transports zu gewinnen.

Auch die zusätzliche Kenntnis der Eiweißeinbaurate reicht hierzu nicht aus, da der in den Nicht-Proteinstoffwechsel übergehende Teil als variabel angenommen werden muß. Nach 2.3.2 und 2.6 sind gerade bei gestörter Gestation Umverteilungen der Relationen anzunehmen. Die Erfassung sämtlicher Fraktionen ist demnach notwendig.

2.8 Kinetik von markierten Aminosäuren nach i.v.-Injektion

Unmittelbar nach Injektion markierter Aminosäuren in die Blutbahn erfolgt innerhalb 10 - 20 Minuten die Verteilung in den gesamten Extrazellulärraum. Gleichzeitig beginnt die Aufnahme in den Intrazellulärraum und die weitere Verstoffwechselung. Bereits nach 3 Stunden beträgt die Konzentration der freien markierten Aminosäure nur noch wenige Promille des Ausgangswertes, der weitaus größte Teil ist in Proteine eingebaut bzw. in andere Stoffwechselwege aufgenommen (31, 37, 40, 41).

Einem annähernd exponentiellen Abfall des Markierungsgrades der extrazellulären Flüssigkeit steht somit ein annähernd exponentieller Anstieg der Organmarkierungsrate gegenüber. Die Organmarkierung hat zu dem Zeitpunkt ein Maximum erreicht, zu dem mehr markierte Aminosäuren abgegeben als aufgenommen werden. Anschließend erfolgt ein näherungsweise ex-

ponentieller Abfall, dessen Steilheit abhängig ist von der Halbwertszeit der intrazellulären Aminosäure. Mehrere Abfallkurven können sich überlagern (41, 74).

Die sich daraus ergebende Kinetik ist charakteristisch für die Art der Utilisation:

Wird die gesamte oder doch der überwiegende Teil der Aminosäure in die Proteinsynthese übernommen, befindet sich das Organ dabei im steady state, so ist zu dem Zeitpunkt das Maximum zu erwarten, zu dem die Markierungsrate des freien Aminosäurepooles gleich der der Organproteine ist. Tachytrophe Organe, wie z.B. Darmschleimhaut oder Nebenniere erreichen das Maximum früh, etwa nach 3 Stunden; wesentlich später wird das Maximum bei bradytrophen Organen wie z.B. Muskulatur oder besonders Bindegewebe erreicht. Die Proteinmarkierung in diesen Organen ist auch nach 3 Stunden noch geringer als die Markierung der freien Aminosäuren. Im Laufe der Zeit findet eine Umverteilung der Aktivität von tachy- auf bradytrophe Organe statt (40).

Findet eine Freisetzung (Leber) oder Aufnahme (Niere) bereits gebundener Aminosäuren, d.h. in erster Linie von Serumeiweißen, statt, so wäre das Maximum früher bzw. später zu erwarten, als dem Eiweißumsatz des betreffenden Organs entspricht.

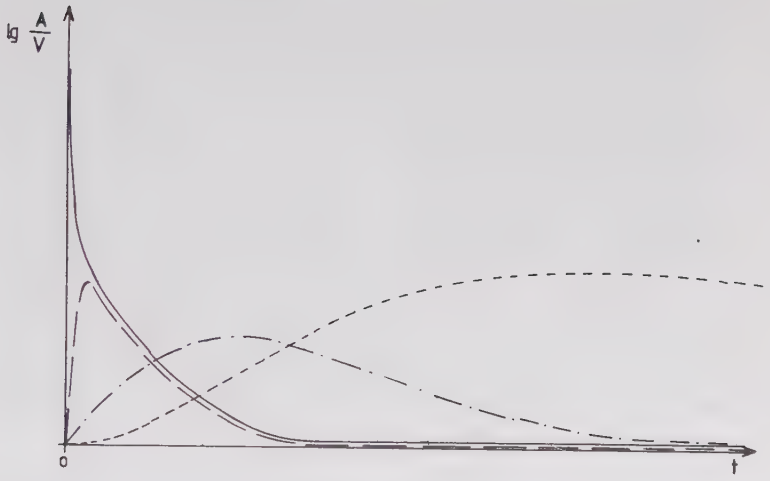


Abb. 4.: Kinetik einer injizierten Aminosäure (schematische semilogarithmische Darstellung)

Abszisse dekadischer Logarithmus der Radioaktivität pro Volumeneinheit

Ordinate Zeit post injectionem (t = 0 Zeitpunkt der Injektion)

———— intravasaler Raum
— — — extrazellulärer Raum } freie Aminosäure
-.-.-.-. intrazellulärer Raum
-------- gebundene Aminosäure

Der nach dem Maximum folgende Abfall der Markierungsrate ist in dem zuvor beschriebenen Fall abhängig von der Proteinhalbwertszeit. Eine scheinbare Beschleunigung tritt ein, wenn durch Wachstum, d.h. Aufnahme großer Mengen nicht markierter Aminosäuren, die bereits aufgenommenen markierten Aminosäuren gewissermaßen 'verdünnt' werden. Auch beim Dominieren anderer Stoffwechselwege wird das Maximum dann erreicht, wenn mehr markierte Aminosäuren abgegeben als aufgenommen werden.

Im Folgenden soll der hier in erster Linie interessierende Fall der Transmethylierung betrachtet werden:

Nach erfolgter kompletter Transmethylierung entsteht Zyst(e)in, das nicht mehr in den Methylierungszyklus zurückfließen kann, andererseits angesichts der Relationskonstanz (46, 51) der Aminosäuren auch nicht in vollem Umfang in die Eiweißsynthese übergehen kann und somit als überschüssiges Produkt abgebaut und ausgeschieden wird. Gleichzeitig wird die Bildung neuen Zyst(e)ins aus Methionin durch Hemmung der Zystathioninsynthase vermindert (vgl. Abs. 2.6).

Da der Methylierungszyklus schneller abläuft als dem Umsatz der Proteine entspricht (53) und zusätzlich das Stoffwechselprodukt größtenteils nicht weiter verwertet wird, erfolgt somit der Wiederabfall schneller als im Falle der Eiweißinkorporation. Die Kinetik ergibt somit eine schmalbasige hohe Kurve.

2.9 Problemstellung

Ziel der eigenen, im folgenden dargestellten Untersuchungen ist es, durch die Bestimmung der Kinetik von Selen-75-Methionin, das im Wesentlichen den Stoffwechselwegen von unmarkiertem Methionin folgt (2, 3), in verschiedenen mütterlichen Organen und in der fetoplazentaren Einheit einen qualitativen Aufschluß über die Verteilung in die einzelnen Stoffwechselwege zu gewinnen. Von besonderem Interesse ist hierbei, ob eine Störung der Gestation eine signifikante Umverteilung der Utilisation der verwendeten Aminosäure bewirkt.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Als Versuchstiere dienten 150 Han-Wistar-Ratten. Als Aminosäure wurde Selen-75-Methionin in der Zubereitung Sethotope^{R} (Squibb) verwendet.

3.1.1 Versuchstiere

150 etwa gleichaltrige Han-Wistar-Ratten von einem Ausgangsgewicht um 250 g wurden randomisiert und in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe 1: 50 nicht trächtige Tiere als Kontrollgruppe
Gruppe 2: 50 trächtige Tiere und
Gruppe 3: 50 trächtige Tiere mit experimentell gestörter Gestation.

Die Bestimmung des Gestationsalters trächtiger Tiere erfolgte mittels Zyklusphasenbestimmung anhand des Vaginalepithels und Zusetzen der männlichen Tiere zu den weiblichen im Proöstrus. Der darauf folgende Tag wurde als 1. Tag der Gestation gerechnet. Die Untersuchung erfolgte am 20. Tag.

Eine Störung der Schwangerschaft im Sinne der Verursachung einer intrauterinen Mangelentwicklung des Typ II nach ROSSO (60) wurde nach der von WIGGLESWORTH (73) angegebenen Methode mittels zweiseitiger Ligatur der Uterinagefäße am 17. Tag der Gestation herbeigeführt.

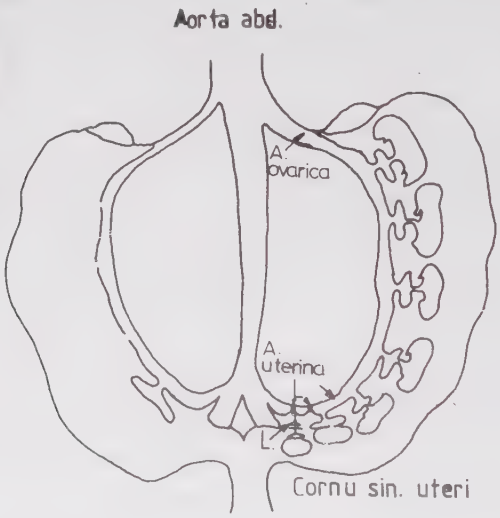


Abb. 5: Ligatur der Uterinagefäße modifiziert nach WIGGLESWORTH
L.: Ligaturstelle

Die Arteria und Vena uterina werden nahe dem Abgang aus den Iliacalgefäßen doppelt ligiert , eine weitere Ligatur wird senkrecht hierzu durch das Mesometrium geführt, um die Ausbildung suffizienter Kollateralgefäße zu verhindern. Die Blutversorgung des Uterus erfolgt nun allein über die Arteria und Vena ovarica.

3.1.2 Markierte Aminosäure (Selen-75-Methionin)
(als Sethotope R (Squibb) von der Fa. van HEYDEN in München bezogen).

In dieser Präparation liegt L-Methionin in einer spezifischen Aktivität von 25 mCi/mg vor. Die radiochemische Verunreinigung durch freies Selen-75 ist vernachlässigbar klein. Als Begleitsubstanz ist neben Stabilisatoren unmarkiertes L-Methionin in einer Menge von weniger als 3 mg/ml vorhanden. Die Konzentration beträgt ca. 400 µCi/ml. 1 ml dieser Lösung wurde mit 19 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt, sodaß eine Standardlösung in einer Konzentration von 20 µCi/ml entstand, die weniger als 0,15 mg/ml (Gesamt-) Methionin enthielt.

Selen-75 ist ein Gammastrahler mit einer Hauptstrahlungsenergie von 0,28 MeV (71 %) und weiteren Gammaemissionen bei 0,024 MeV, 0,136 MeV und 0,265 MeV. Die physikalische Halbwertzeit beträgt 120 Tage, die biologische bei Menschen 80 Tage, bei der Ratte muß sie wegen deren schnelleren Stoffwechsels als kürzer angenommen werden.

Eine biologisch wirksame Strahlenbelastung und eine dadurch bedingte Verfälschung der Ergebnisse ist bei den niedrigen applizierten Dosen und der kurzen Einwirkungsdauer von maximal 1 Tag nicht zu erwarten (4, 35, 62).

3.1.3 Tierhaltung

Die Haltung der Tiere erfolgte unter standardisierten Bedingungen. Wasser und Nahrung wurden ad libitum gegeben, die Nahrung enthielt alle notwendigen Bestandteile in ausreichender und ausgewogener Menge.

18 Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in den OP gebracht. Von diesem Zeitpunkt an erhielten sie nur noch Wasser. Versuchsbeginn (Narkose) war jeweils zwischen 12.00 und 15.00 Uhr, um den Einfluß der circadianen Rhythmik (14) bei allen Tieren zu standardisieren.

Die zur Ligatur der Arteria und Vena uterina vorgesehenen Tiere wurden unmittelbar vor der Narkose in den OP gebracht und sofort nach Beendigung der Operation in den Tierstall zurückverlegt.

3.1.4 Lagerung

Selen-Methionin wurde bei 4°C gelagert und unmittelbar vor Versuchsbeginn auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lagerung der verdünnten Lösungen erfolgte im Allgemeinen nicht länger als 4 Wochen, entsprechend den angegebenen Verfallsdaten. Ebenfalls bei 4°C wurden Pentobarbital-Natrium (Nembutal^{R}) und Aether zur Narkose sowie Natrium-Heparin (Liquemin^{R}) gelagert, alle übrigen Substanzen bei Raumtemperatur.

Die entnommenen Organproben wurden umgehend nach Entnahme gewogen und anschließend bis zur Messung der Aktivität in verschlossenen Meßküvetten bei 4°C gelagert.

3.2 Methoden

3.2.1 Injektion von Selen-75-Methionin und Gewinnung der radioaktiv markierten Organe

150 weißen Han-Wistar-Ratten wurden in kombinierter Nembutal^{R} (30 mg/kg)-Aethernarkose 10 µCi Selen-75-Methionin in 0,5 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung in eine Schwanzvene injiziert. Dabei wurden maximal 0,075 mg Methionin entsprechend ≈5 % des freien Methioninpools zugeführt (40).

Von jeder der in 3.1.1 beschriebenen 3 Gruppen wurden bei je 10 Ratten jeweils 30, 60, 180, 360 Minuten und 24 Stunden nach der Injektion von Selen-75-Methionin die Aorta abdominalis punktiert. Die Tiere wurden durch Ausbluten getötet. Dabei wurden ca. 2/3 des Blutvolumens der Ratte gewonnen.

Anschließend wurde die Vena cava inferior durchtrennt und das Gefäßsystem mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung durchspült. Danach waren makroskopisch keine Blutreste mehr in den Organen erkennbar.

Anschließend wurde von jedem Tier ein Aliquod der Leber, beide Nieren und ein Stück Skelettmuskel (Musculus psoas) entnommen, von den trächtigen Tieren außerdem eine fetoplazentare Einheit, von den Tieren mit gestörter Gestation die jeweils ligaturnächste und -fernste fetoplazentare Einheit der Seite mit den meisten überlebenden Feten. Weiter wurde von der ersten Portion des gewonnenen Blutes eine Probe genommen.

Von allen Proben wurde das Gewicht bestimmt, außerdem das Gesamtgewicht der Leber und des ganzen Tieres.

3.2.2 Bestimmung der Aktivität

Die Bestimmung der in jeder Probe vorhandenen Aktivität erfolgte im Packard Auto-Gamma-Szintillation-Spectrometer 5120 bei 0,210 MeV.

Zur Errechnung der relativen Organaktivität (ROA) wurde die Aktivität eines definierten Teiles der Standardlösung entsprechend einem Fünfzigstel des pro Tier injizierten Volumens in jeder Meßreihe mitbestimmt.

Aus den so gewonnenen Daten konnte die ROA der einzelnen Organe, ausgedrückt in Prozent der injizierten Dosis, bestimmt werden (47, 48, 61). Sie errechnet sich nach folgender Gleichung:

$$ROA = \frac{A_O}{G_O} \times \frac{G_T}{A_T}$$

A_O: im Organ gemessene Aktivität
G_O: Organgewicht
A_T: injizierte Aktivität
G_T: Körpergewicht des Tieres

Außerdem wurde der Quotient aus der Organaktivität (Aktivität pro Gewichtseinheit) von Fet und zugehöriger Plazenta errechnet (fetoplazentarer Quotient).

3.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem X-Test van der WAERDEN (70). Verglichen wurde die ROA einzelner Organe der drei Gruppen:

Gruppe 1: nicht trächtige Tiere
Gruppe 2: trächtige Tiere
Gruppe 3: trächtige Tiere mit gestörter Gestation
zu jeweils einer definierten Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin (s.o.).
Bei der fetoplazentaren Einheit, dem Fet und der Plazenta wurde in Gruppe 3 weiter differenziert in ligaturnah (Gruppe 3 a) und ligaturfern (Gruppe 3 b) und die ROA der Untergruppen mit Gruppe 2 und miteinander verglichen.

Ferner wurden innerhalb der Gruppen die ROA in den Organen jeweils zweier aufeinanderfolgender Zeiten nach der Injektion von Selen-75-Methionin verglichen.

Da der freie Methioninspiegel nach 2.2.1 und 2.2.2 in diesen Gruppen nicht als gleich vorausgesetzt werden kann, darf nur der Verlauf der ROA verglichen werden. Wegen der relativ großen Standardabweichung von durchschnittlich 20 % wurde die Signifikanzgrenze bei 5 % festgesetzt (42).

4. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind in den Tabellen I bis VIII und den Diagrammen I bis VIII dargestellt, und zwar die ROA mit der Standardabweichung in % sowie zu jeder Gruppe die Signifikanz der Differenz zu den beiden übrigen Gruppen. Auf die Signifikanz des Kurvenverlaufes innerhalb der Gruppen (s.o.) wird im Text eingeganen, soweit dies für die Interpretation von Bedeutung ist.

Legende zu Tabelle I bis VIII

t: Zeit nach Injektion von Selen-75-Methionin in Minuten (min)

ROA: Markierungsrate, Einheit %

F/P: Quotient aus der Organaktivität (Aktivität pro Gewichtseinheit) des Feten durch die Organaktivität der dazugehörigen Plazenta (fetoplazentarer Quotient)

SD: Standardabweichung, Einheit % (in Tabelle VIII ohne Einheit)

d1: Signifikanz der Differenz der ROA der betreffenden Gruppe zu Gruppe 1

d2: Signifikanz der Differenz der ROA der betreffenden Gruppe zu Gruppe 2

d3: Signifikanz der Differenz der ROA der betreffenden Gruppe zu Gruppe 3

da: Signifikanz der Differenz der ROA der betreffenden Gruppe zu Gruppe 3 a

db: Signifikanz der Differenz der ROA der betreffenden Gruppe zu Gruppe 3 b

ns: Nicht signifikant ($p > 0,05$)

05 Signifikant ($p < 0,05$)

01 Signifikant ($p < 0,01$)

TAB. I

B L U T

	Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3			
t (min)	ROA (%)	SD (%)	d2	d3	ROA (%)	SD (%)	d1	d3	ROA (%)	SD (%)	d1	d2
30	119,6	27,5	ns	ns	102,3	21,0	ns	ns	112,3	25,5	ns	ns
60	199,0	48,7	05	05	237,8	30,0	05	01	169,5	50,3	05	01
180	241,8	42,8	ns	05	285,3	70,3	05	ns	283,3	42,1	05	ns
360	241,1	27,6	ns	ns	253,2	27,7	ns	ns	262,0	84,1	ns	ns
1440	143,5	40,5	ns	01	124,0	24,7	ns	01	91,6	13,1	01	01

TAB. II

L E B E R

	Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3			
t (min)	ROA (%)	SD (%)	d2	d3	ROA (%)	SD (%)	d1	d3	ROA (%)	SD (%)	d1	d2
30	802,1	128,0	01	ns	1005,7	175,7	01	01	805,6	140,7	ns	01
60	755,8	150,2	05	ns	912,8	144,9	05	01	556,0	102,4	ns	01
180	673,1	100,4	ns	05	710,1	159,7	ns	05	577,5	85,6	05	05
360	720,4	121,4	05	01	601,8	83,6	05	01	481,3	109,8	01	01
1440	414,2	50,5	ns	01	452,0	116,3	ns	01	369,5	118,3	01	01

TAB. III
N I E R E

	Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3			
t (min)	ROA (%)	SD (%)	d2	d3	ROA (%)	SD (%)	d1	d3	ROA (%)	SD (%)	d1	d2
30	599,7	147,7	ns	01	507,6	84,7	ns	01	375,5	65,5	01	01
60	691,6	131,4	ns	01	648,7	78,1	ns	01	411,4	95,1	05	01
180	843,7	239,0	ns	05	709,8	153,3	ns	05	607,6	82,1	05	05
360	821,8	187,3	ns	01	761,3	86,1	ns	01	599,9	96,6	01	01
1440	695,4	99,5	ns	01	723,3	125,8	ns	01	575,2	145,5	01	05

TAB. IV
S K E L E T T M U S K E L

	Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3			
t (min)	ROA (%)	SD (%)	d2	d3	ROA (%)	SD (%)	d1	d3	ROA (%)	SD (%)	d1	d2
30	65,8	8,7	01	ns	54,3	9,4	01	05	64,2	8,6	ns	05
60	67,6	11,2	01	05	42,9	14,5	01	05	53,3	6,4	05	01
180	59,8	10,9	01	01	32,1	8,2	01	01	42,9	6,4	01	01
360	42,7	13,1	05	05	30,5	8,6	05	ns	28,8	9,9	05	ns
1440	36,9	7,0	05	01	19,1	2,6	05	05	23,4	5,3	01	05

Tab. V

FETOPLAZENTARE EINHEIT

	Gruppe 2				Gruppe 3 a				Gruppe 3 b			
t (min)	ROA (%)	SD (%)	da	db	ROA (%)	SD (%)	d2	db	ROA (%)	SD (%)	d2	da
30	142,6	14,9	ns	01	167,5	48,2	ns	ns	201,7	49,4	01	ns
60	184,2	69,5	ns	ns	199,6	69,5	ns	ns	207,3	54,3	ns	ns
180	160,3	31,3	01	01	210,7	45,1	01	ns	212,1	31,2	01	ns
360	231,1	34,7	01	05	180,1	36,1	01	ns	183,4	21,1	05	ns
1440	199,6	38,7	01	01	135,8	28,3	01	ns	157,3	36,3	01	ns

Tab. VI

. FET

	Gruppe 2				Gruppe 3 a				Gruppe 3 b			
t (min)	ROA (%)	SD (%)	da	db	ROA (%)	SD (%)	d2	db	ROA (%)	SD (%)	d2	da
30	163,4	38,4	ns	ns	185,2	59,1	ns	ns	214,3	56,1	ns	ns
60	183,1	33,2	ns	ns	210,8	81,4	ns	ns	242,3	32,8	ns	ns
180	152,1	35,1	05	05	200,8	65,4	05	ns	207,0	35,9	05	ns
360	221,0	32,8	ns	05	192,0	33,6	ns	ns	172,4	41,4	01	ns
1440	163,2	26,1	05	05	132,9	39,8	05	ns	139,3	22,3	05	ns

Tab. VII

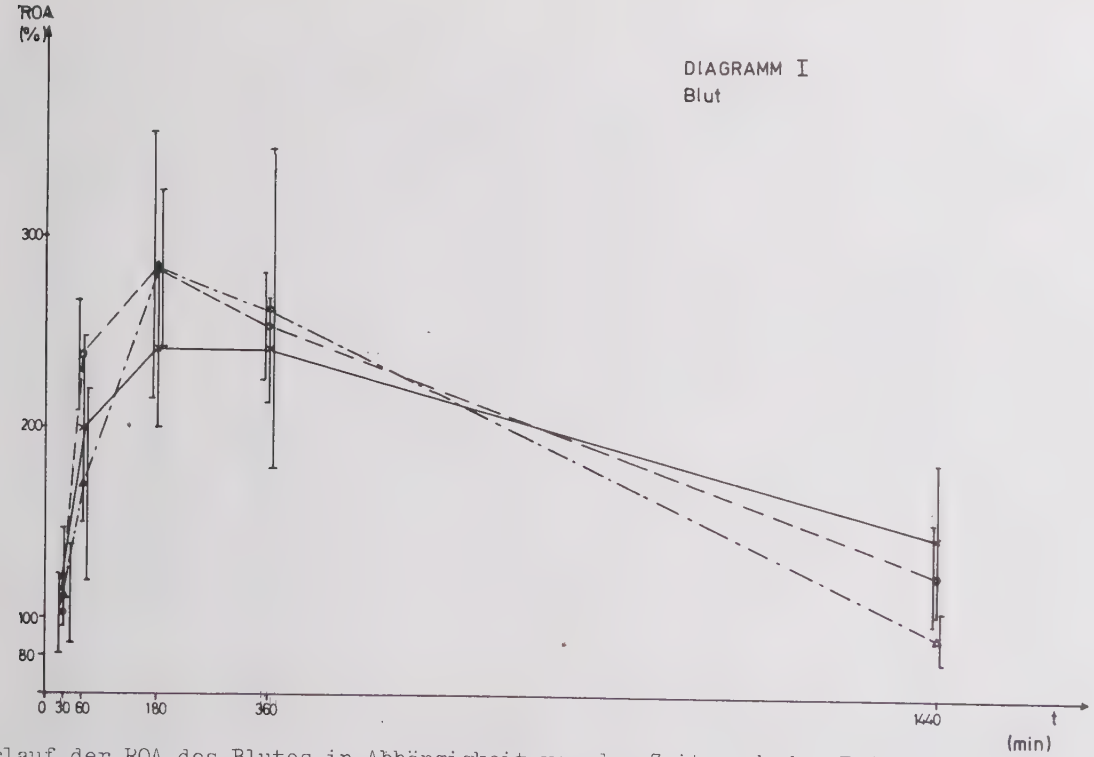
PLAZENTA

t (min)	Gruppe 2 ROA (%)	SD (%)	da	db	Gruppe 3 a ROA (%)	SD (%)	d2	db	Gruppe 3 b ROA (%)	SD (%)	d2	da
30	120,7	31,5	ns	ns	111,4	24,1	ns	05	148,3	36,7	ns	05
60	175,4	31,2	ns	ns	160,3	51,1	ns	ns	183,7	30,5	ns	ns
180	184,5	38,3	ns	ns	211,6	51,1	ns	ns	202,4	31,5	ns	ns
360	240,0	43,4	05	ns	188,4	45,5	05	ns	206,0	42,7	ns	ns
1440	264,4	38,0	01	01	190,9	55,6	01	ns	186,6	33,8	01	ns

Tab. VIII

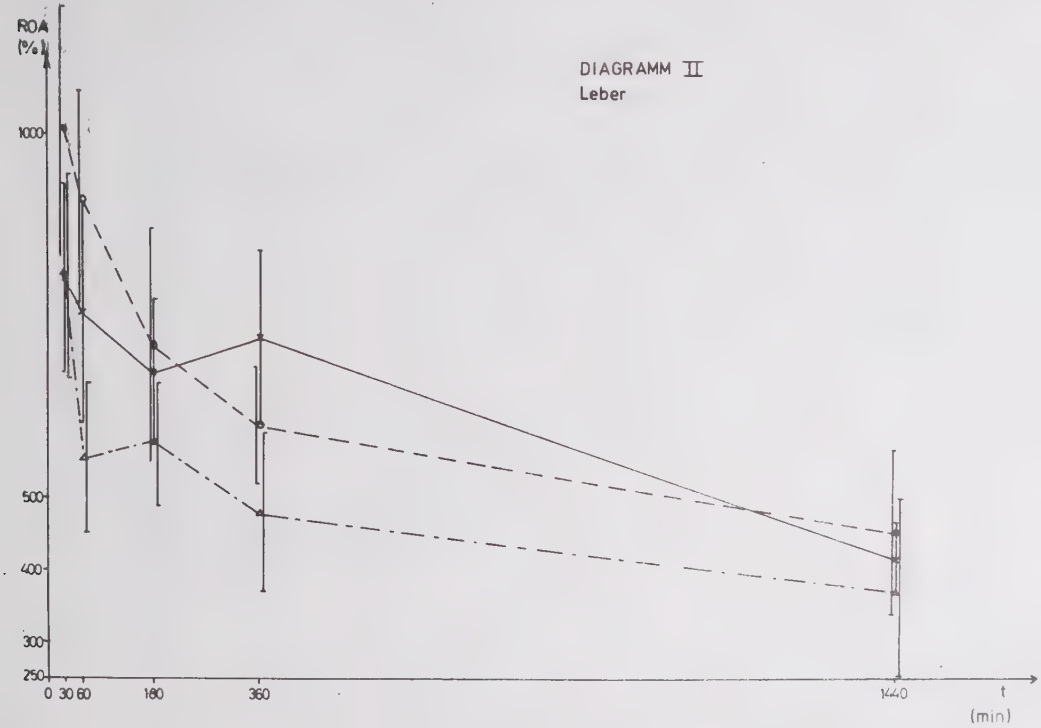
FETOPLAZENTARER QUOTIENT

t (min)	Gruppe 2 F/P	SD	da	db	Gruppe 3 a F/P	SD	d2	db	Gruppe 3 b F/P	SD	d2	da
30	1,390	0,217	05	ns	1,637	0,360	05	ns	1,484	0,275	ns	ns
60	1,127	0,185	05	05	1,369	0,271	05	ns	1,303	0,254	05	ns
180	0,840	0,170	01	01	1,036	0,113	01	ns	1,033	0,053	01	ns
360	0,906	0,107	ns	ns	0,971	0,166	ns	ns	0,872	0,195	ns	ns
1440	0,643	0,067	ns	ns	0,691	0,256	ns	ns	0,743	0,205	ns	ns



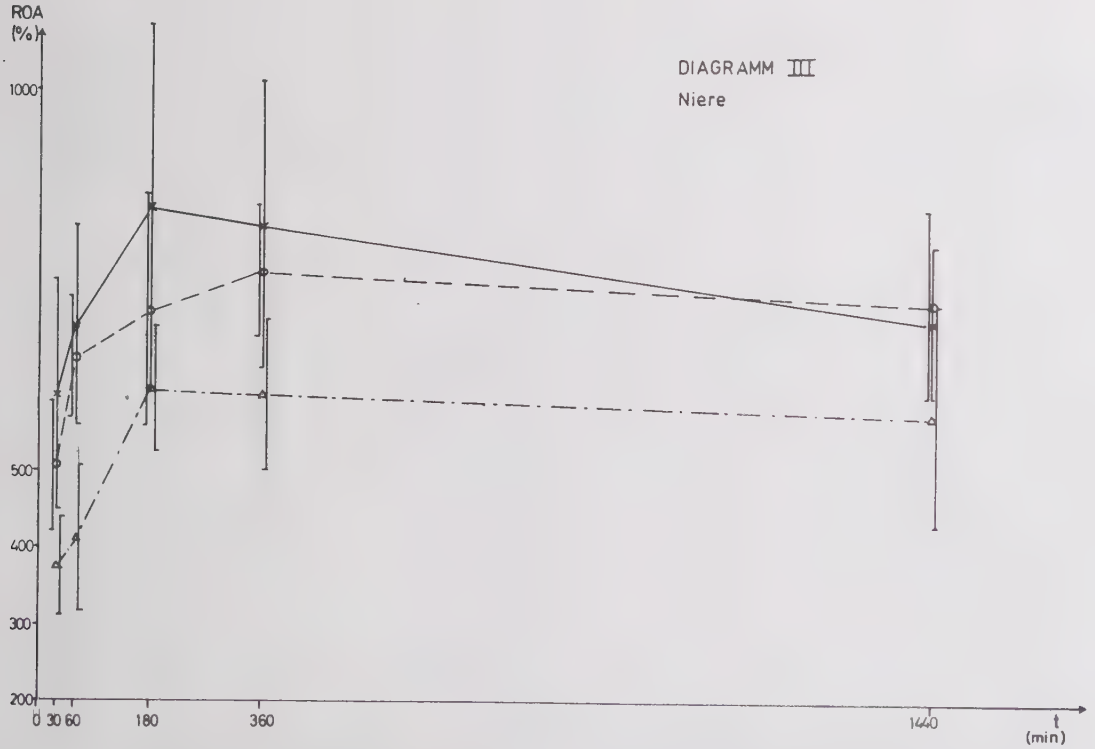
Verlauf der ROA des Blutes in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin.

Gruppe 1 Gruppe 2 Gruppe 3



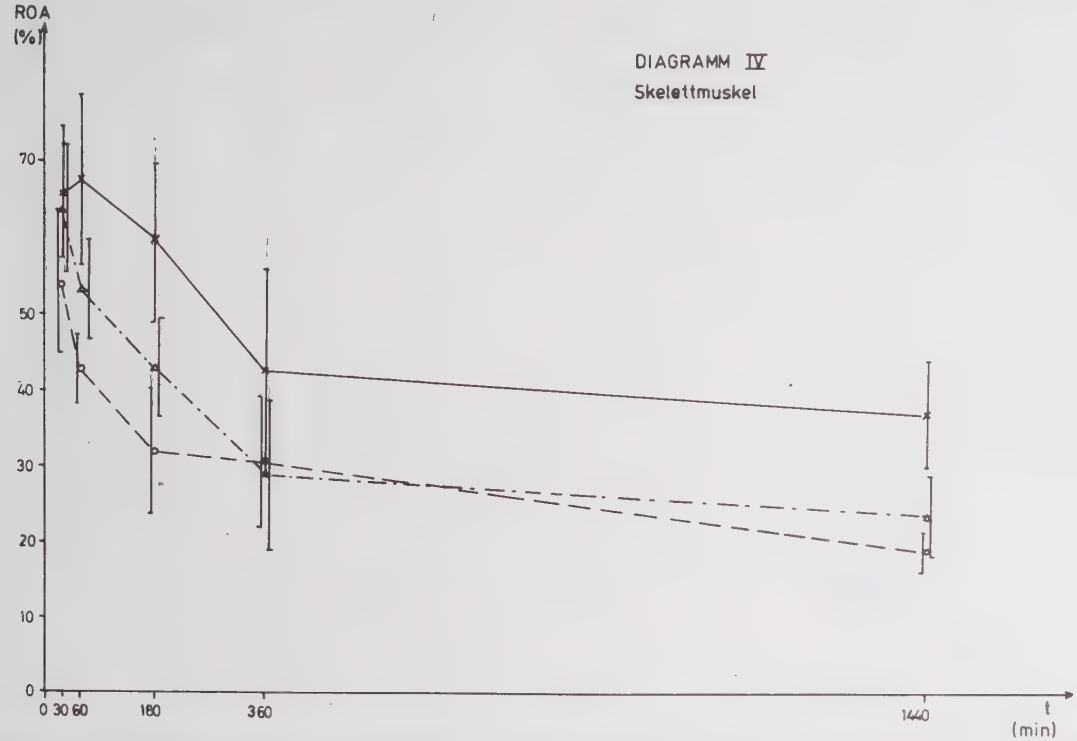
Verlauf der ROA der Leber in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin.

Gruppe 1 — Gruppe 2 — Gruppe 3



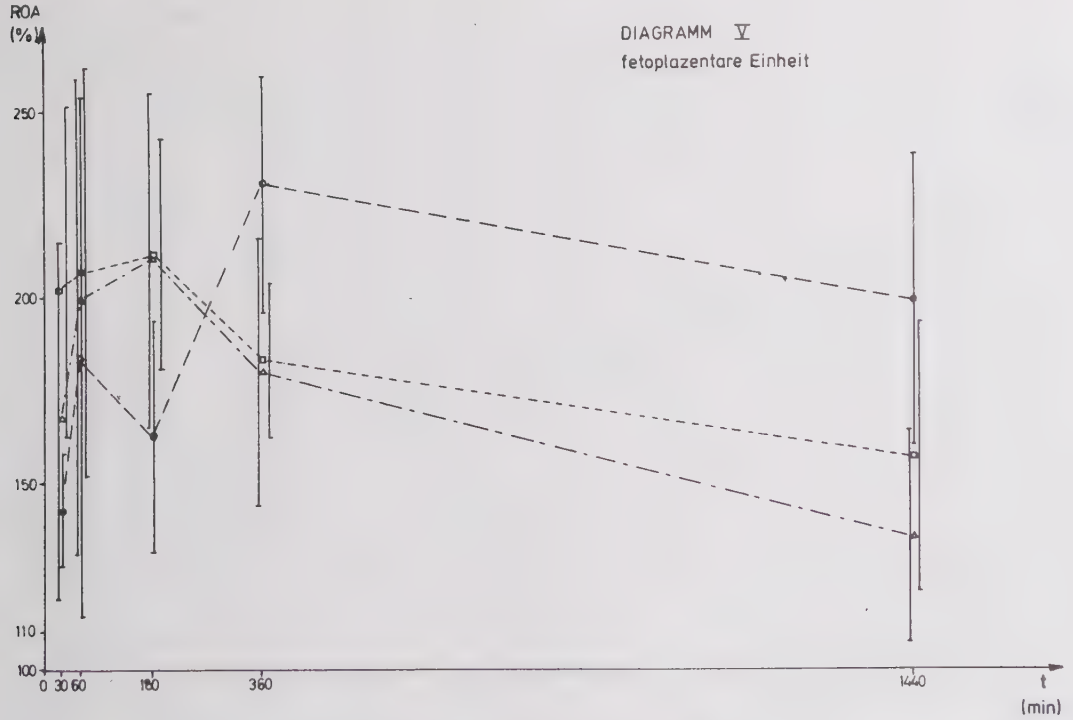
Verlauf der ROA der Niere in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin.

Gruppe 1 — Gruppe 2 — Gruppe 3



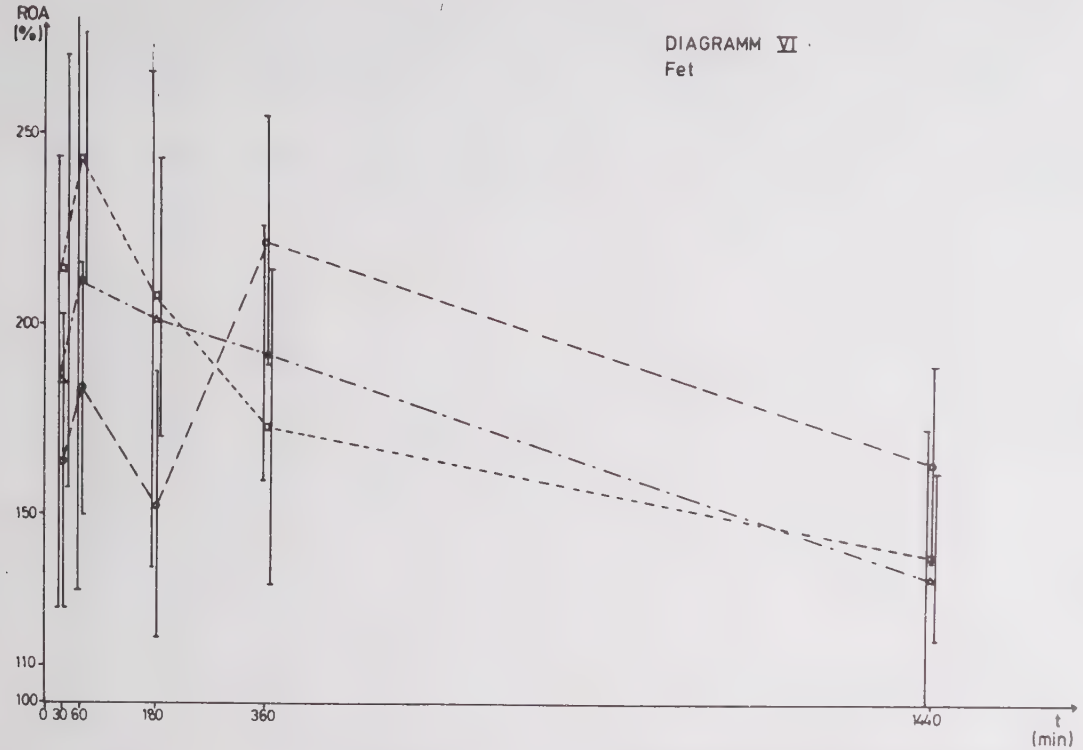
Verlauf der ROA der Skelettmuskulatur in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin.

Gruppe 1 — Gruppe 2 — Gruppe 3



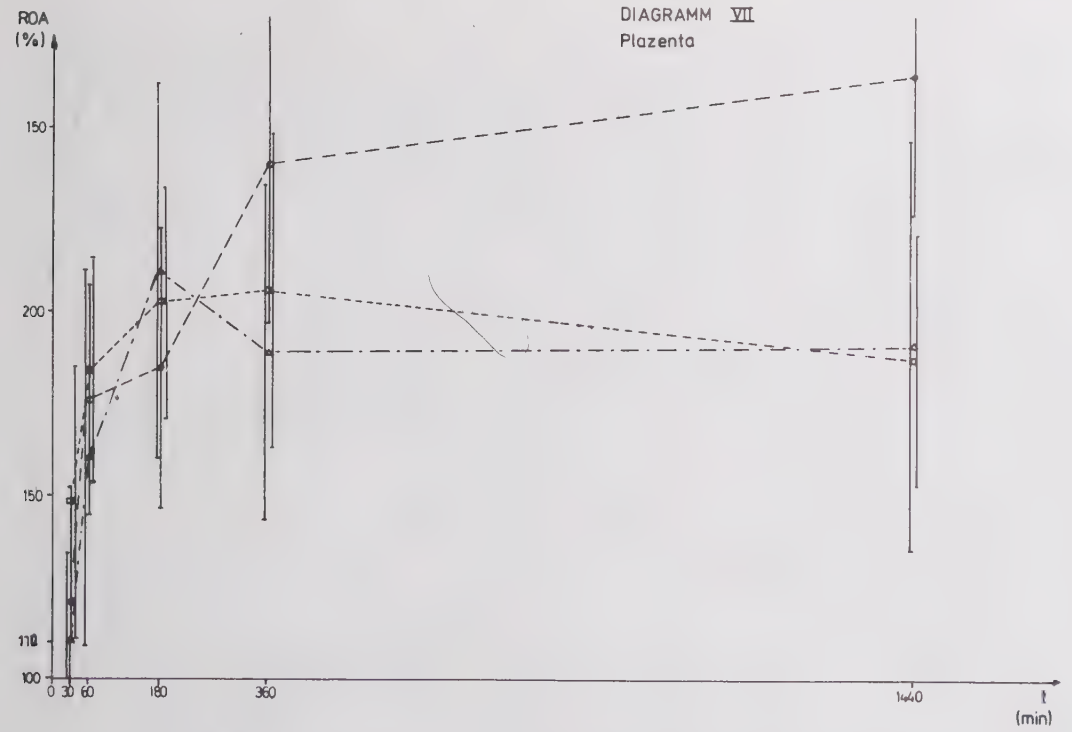
Verlauf der ROA der fetoplazentaren Einheit in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin.

Gruppe 2 — Gruppe 3 a — Gruppe 3 b



Verlauf der ROA des Feten in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin.

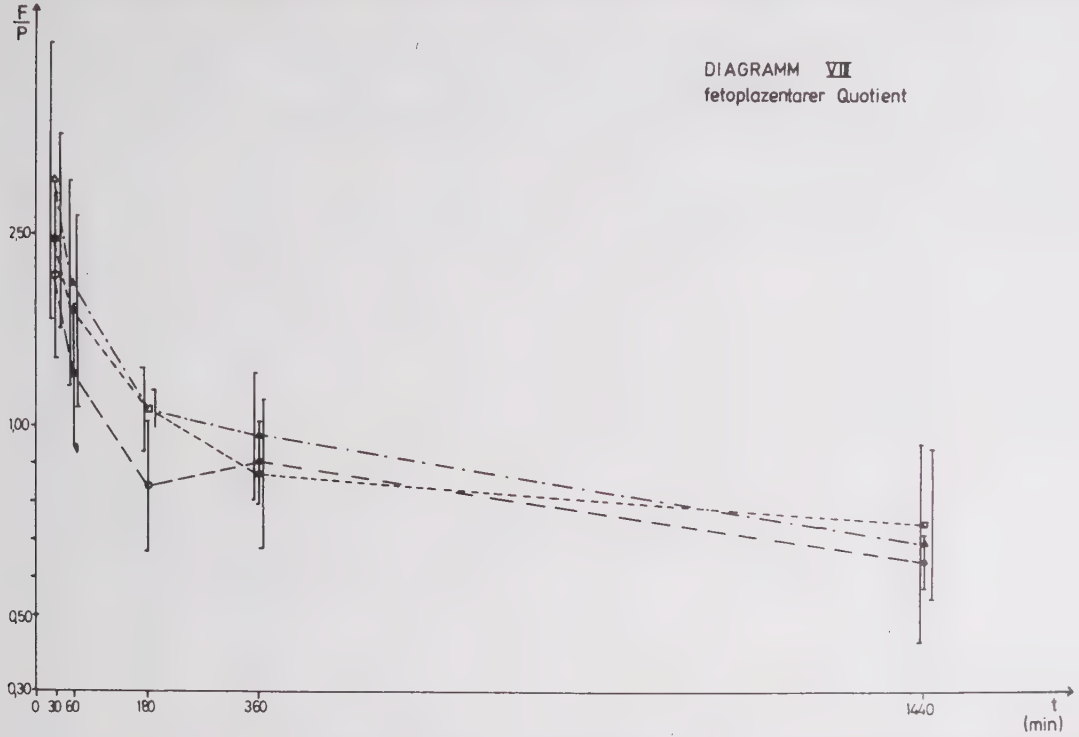
Gruppe 2 — Gruppe 3 a — Gruppe 3 b



Verlauf der ROA der Plazenta in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin.

Gruppe 2 — Gruppe 3 a — Gruppe 3 b

DIAGRAMM VII
fetoplazentarer Quotient



Verlauf des fetoplazentaren Quotienten in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Selen-75-Methionin.

Gruppe 2 — Gruppe 3 a — Gruppe 3 b

4.1 Blut (s. Diagramm I)

Die ROA des Blutes steigt in allen Gruppen von einem nahezu gleichen Ausgangswert (Gruppe 1: 119,6; Gruppe 2: 102,3; Gruppe 3: 112,3) bis zu 3 Stunden erst steil, dann flacher werdend an. Nach 1 Stunde liegt die ROA der Gruppe 2 mit 237,8 % signifikant über Gruppe 1 ($p < 0,05$) mit 199,0 % und Gruppe 3 ($p < 0,01$) mit 169,5 %. Auch die Differenz zwischen Gruppe 1 und 3 ist signifikant ($p < 0,05$). Am stärksten ist der Anstieg in Gruppe 2 mit 183,0 %, nur wenig geringer in Gruppe 3 mit 171,0 %, am geringsten ist der Anstieg in Gruppe 1 mit 121,5 %. Zu diesem Zeitpunkt liegen die Gruppen 2 und 3 signifikant ($p < 0,05$) über der Gruppe 1, während zwischen den beiden Gruppen trächtiger Tiere kein signifikanter Unterschied besteht. Der nun folgende Abfall ist am steilsten in Gruppe 3 mit 191,7 %, etwas flacher in Gruppe 2 mit 161,3%. Auch hier verläuft die Kurve der Gruppe 1 mit 98,2 % am flachsten. Nach 24 Stunden liegt die Gruppe 3 mit 91,6 % signifikant ($p < 0,01$) unter der Gruppe 1 mit 143,5 % und der Gruppe 2 mit 124,0 %.

4.2 Leber (s. Diagramm II)

Die ROA der Leber fällt innerhalb der ersten 3 Stunden steil ab, um 129,0 % in Gruppe 1, um 228,1 % in Gruppe 3 sowie um 295,2 % in Gruppe 2. Danach verlangsamt sich der weitere Abfall und verläuft für alle drei Gruppen annähernd parallel: von 3 - 24 Stunden um 258,9 % in Gruppe 1, 258,1 % in Gruppe 2 und 208,0 % in Gruppe 3.

Der leichte Wiederanstieg der ROA in Gruppe 1 und 3 nach 6 bzw. 3 Stunden ist nicht signifikant.

30 Minuten nach Injektion von Selen-Methionin ist die ROA der Gruppe 2 mit 1005,7 % signifikant höher als die der Gruppe 1 mit 802,1 % ($p < 0,01$) und die der Gruppe 3 mit 805,6 % ($p < 0,01$), ebenso nach 60 Minuten mit 912,8 % gegenüber 755,8 % in Gruppe 1 ($p < 0,05$) und 556,0 % in Gruppe 3 ($p < 0,01$). Die ROA in Gruppe 1 und 3 sind nicht signifikant unterschieden.

Nach 180 Minuten liegt die ROA der Gruppe 3 mit 577,5 % signifikant unter den beiden anderen Gruppen mit 673,1 % (Gruppe 1) bzw. 710,1 % (Gruppe 2) ($p < 0,05$).

360 Minuten nach Injektion liegt die ROA der Gruppe 1 mit 720,4 % signifikant über Gruppe 2 mit 601,8 % ($p < 0,05$) und Gruppe 3 mit 481,3 % ($p < 0,01$). Auch die Differenz zwischen Gruppe 2 und 3 ist signifikant ($p < 0,01$).

24 Stunden (1440 Minuten) nach Injektion liegt die ROA der Gruppe 3 mit 369,5 % signifikant unter den Gruppen 2 mit 452,0 % ($p < 0,01$) und 1 mit 414,2 % ($p < 0,01$). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 bestehen nicht.

Das durchschnittliche Lebergewicht betrug in Gruppe 1 7,75 g $\pm$ 1,26 g, in Gruppe 2 10,62 g $\pm$ 1,99 g, in Gruppe 3 10,27 g $\pm$ 1,53 g.

4.3 Niere (s. Diagramm III)

Die ROA der Niere steigt in den drei Gruppen in 3 - 6 Stunden (die zeitlich unterschiedliche Lage des Maximums ist nicht signifikant) in etwa gleichem Maße an, um 244,0 % auf 843,7 % 3 Stunden nach Injektion in Gruppe 1, um 202,2 % auf 709,8 % 3 Stunden nach Injektion und weiter um 51,5 % auf 761,3 % 6 Stunden nach Injektion in Gruppe 2 sowie von 232,1 % auf 607,6 % 3 Stunden nach Injektion in Gruppe 3.

Es folgt ein flacher, nicht signifikanter Abfall.

Gruppe 3 liegt zu allen Zeiten signifikant unter Gruppe 1 und 2, die sich voneinander nicht signifikant unterscheiden.

4.4 Skelettmuskel (s. Diagramm IV)

Hier ergibt sich ein anfänglich steiler, dann flacher werdender Abfall der ROA. Während in Gruppe 2 der Übergang bereits nach 3 Stunden stattfindet (Abfall von 30 - 180 Minuten 22,2 %, von 30 - 360 Minuten 23,8 %), fällt die ROA in den Gruppen 1 und 3 bis 6 Stunden nach Injektion steil ab (Gruppe 1: 30 - 180 Minuten 6,0 %, 30 - 360 Minuten 23,1 %; Gruppe 3: 30 - 60 Minuten 21,2 %, 30 - 180 Minuten 35,4 %).

30 Minuten nach Injektion von Selen-75-Methionin besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3, ebenso nach 360 Minuten zwischen 2 und 3. Zu allen anderen Zeiten sind alle drei Gruppen signifikant voneinander unterschieden.

4.5 Fetoplazentare Einheit (s. Diagramm V)

In Gruppe 2 steigt die ROA der fetoplazentaren Einheit von 30 bis 60 Minuten nach Injektion von 142,6 % auf 184,2 % an, es folgt ein signifikanter Abfall ($p < 0,05$) auf 160,3 % 180 Minuten nach Injektion, dem sich ein zweiter, sehr steiler und signifikanter Anstieg bis 231,1 % nach 360 Minuten anschließt.

In Gruppe 3 steigt die ROA auch nach 1 Stunde weiter an bis 3 Stunden nach Injektion von 167,5 % auf 210,7 % (Gruppe 3 a) bzw. von 201,7 % auf 212,1 % (Gruppe 3 b). Es folgt ein steiler, später flacher werdender Abfall, der zwischen 6 und 24 Stunden der Gruppe 2 annähernd parallel verläuft.

Nach 30 Minuten liegt die Gruppe 3 b signifikant über Gruppe 2 ($p < 0,01$), nach 180, 360 und 1440 Minuten nach Injektion sind beide Gruppen (2 und 3 a/b) signifikant voneinander unterschieden, innerhalb Gruppe 3 bestehen keine signifikanten Unterschiede.

4.6 Fet (s. Diagramm VI)

Hier erfolgt zwischen 30 und 60 Minuten nach Injektion in beiden Gruppen bzw. Untergruppen ein steiler Anstieg der ROA von 163,4 % auf 183,1 % in Gruppe 2, von 185,2 % auf 210,8 % in Gruppe 3 a und von 214,5 % auf 242,7 % in Gruppe 3 b. Diesem Anstieg folgt ein fast ebenso steiler Abfall. Während es jedoch in Gruppe 2 nach 180 Minuten bei 152,1 % zu einem zweiten steilen und hohen Anstieg bis 221,0 % nach 360 Minuten kommt - dieser Wert stellt das absolute Maximum dar - verlangsamt sich der weitere Abfall in den Gruppen 3 a/b lediglich.

Die durchschnittlichen fetalen Gewichte betrugen in Gruppe 2 2,24 g $\pm$ 0,41 g, in Gruppe 3 a 1,99 g $\pm$ 0,51 g, in Gruppe 3 b 2,31 g $\pm$ 0,59 g.

4.7 Plazenta (s. Diagramm VII)

Im Gegensatz zum Feten steigt die ROA der Plazenta bis 24 Stunden nahezu kontinuierlich an (der leichte Abfall in Gruppe 2 ist nicht signifikant).

30 Minuten nach Injektion liegt die Gruppe 3 b mit 148,3 % signifikant ($p < 0,05$) über der Gruppe 3 a mit 111,4 %. Signifikante Unterschiede zu der Gruppe 2 mit 120,7 % ergeben sich nicht. 6 Stunden nach Injektion liegt die Gruppe 2 mit 240,0 % signifikant ($p < 0,05$) über der Gruppe 3 a mit 188,4 %, nicht signifikant über der Gruppe 3 b mit 206,0 %; 24 Stunden nach Injektion mit 264,4 % signifikant ($p < 0,01$) über der Gruppe 3 a mit 190,9 % und der Gruppe 3 b mit 186,6 %.

Die durchschnittlichen Plazentagewichte betrugen 0,59 g $\pm$ 0,10 g in Gruppe 2, 0,58 g $\pm$ 0,13 g in Gruppe 3 a und 0,59 g $\pm$ 0,12 g in Gruppe 3 b.

4.8 Fetoplazentarer Quotient (s. Diagramm VIII)

Der fetoplazentare Quotient (Definition Abs. 3.2.2) fällt zwischen 30 und 180 Minuten nach Injektion in Gruppe 2 von 1,390 auf 0,840, in Gruppe 3 a von 1,637 auf 1,036, in Gruppe 3 b von 1,484 auf 1,033 steil ab.
30 Minuten nach Injektion liegt die Gruppe 3 a signifikant über Gruppe 2 ($p < 0,05$), nach 60 Minuten die Gruppen 3 a und 3 b ($p < 0,05$), ebenso nach 180 Minuten ($p < 0,01$). Zu späteren Zeiten finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Der steilste Abfall erfolgt somit in Gruppe 3 a. Der weitere Verlauf zeigt ein nur noch langsames, für alle drei Gruppen annähernd paralleles Absinken des fetoplazentaren Quotienten. Der 24-Stunden-Wert liegt bei 0,643 in Gruppe 2, 0,691 in Gruppe 3 a und 0,743 in Gruppe 3 b.

5. DISKUSSION

5.1 Mütterliche Organe

Die Leber ist der Hauptproduktionsort niedermolekularer Plasmaproteine. Nach i.-v.-Injektion einer markierten Aminosäure sind innerhalb von 20 Minuten die ersten markierten Plasmaproteine im peripheren Blut nachzuweisen (41). Nach 3 Stunden werden nur noch in unwesentlicher Menge markierte Plasmaproteine freigesetzt. Dieses Verhalten spiegelt sich in den Untersuchungen von Blut und Leber wieder: ein sehr steiler Anstieg der Aktivität im Blut geht einher mit einem entsprechenden Abfall der Aktivität in der Leber. Nach 3 bis 6 Stunden ist die Ausschwemmung markierter Plasmaproteine aus der Leber erschöpft, da die Markierungsrate des freien Methionin in der Zwischenzeit soweit abgenommen hat, daß die nun gebildeten Plasmaproteine im wesentlichen unmarkiert sind. Der dann folgende flachere Abfall der ROA entspricht hauptsächlich dem Umsatz der organgebundenen Leberproteine (vgl. Abs. 2.8).

Die Stoffwechselsteigerung der Leber in der Schwangerschaft findet ihr Äquivalent in einer Organvergrößerung; liegt das Organgewicht bei den nicht trächtigen Tieren bei 7,75 g $\pm$ 1,26 g, so wiegt die Leber der trächtigen

Tiere 10,62 g ± 1,99 g bzw. bei gestörter Gestation 10,27 g ± 1,53 g, also nur unwesentlich weniger. Die Steigerung des Lebergewichtes ist somit mit 137,0 bzw. 132,5 % überproportional höher als die Steigerung des gesamten Körpergewichtes auf 120,9 bzw. 108,0 %.

Der signifikant steilere Abfall der Blutmarkierung der Ratte mit gestörter Gestation ist hiermit jedoch nicht erklärbar, da ein gegenüber normaler Gestation höherer Umsatz bei gestörter Gestation weder zu erwarten ist noch nach den in der Literatur angegebenen oder den eigenen Ergebnissen vorliegt. Es bleibt zur Erklärung nur der Verlust markierter Plasmaproteine, sei es renal oder durch eiweißreiche Extravasate.

Diese Hypothese steht in Übereinstimmung mit der Nierenkinetik. Zwar ist aus der absoluten Höhe der ROA kein direkter Rückschluß auf die Organaufnahme möglich; während jedoch in den übrigen maternen Organen die ROA der Tiere mit gestörter Gestation zwischen den Werten der beiden anderen Gruppen liegt, liegt sie für die Niere signifikant darunter. Da ein Teil der glomerulär filtrierten, tubulär rückresorbierten Aminosäuren und Plasmaproteine (nach Aufspaltung in Aminosäuren) in Nierenproteine eingebaut wird, führt verminderte renale Rückresorbtion zu einer geringeren Nierenmarkierung.

Mit der in diesen Untersuchungen angwandten Methodik kann nicht differenziert werden zwischen Methionin oder markierten Metaboliten, frei oder gebunden, im Intra- oder Extrazellulärraum. Die Aktivität in den untersuchten Organen entspricht im Wesentlichen der Markierung des gebundenen Methionins, da bereits nach kurzer Zeit ein Gleichgewicht

der relativen Markierungsrate der Kompartimente erreicht und die absolute Masse des gebundenen Methionins einige hundertmal größer ist als die des freien (vgl. Abs. 2.7 und 2.8). Im Skelettmuskel hingegen nimmt, ensprechend seinem relativ geringen Eiweißstoffwechsel, die Markierungsrate des gebundenen Methionins nur langsam zu, lange Zeit überwiegt der freie Anteil. Hieraus erklärt sich der anfängliche Abfall, der in der Gruppe der trächtigen Tiere mit ungestörter Gestation am schnellsten,in der Gruppe der nicht trächtigen Tiere am langsamsten erfolgt.

Erwartungsgemäß bestätigt die Kinetik des Selen-75-Methionins in den mütterlichen Organen die bereits beschriebenen Vorstellungen (vgl. Abs. 2.3). Differenziertere Aufschlüsse sind nur mit einer anderen Methode zu gewinnen.

5.2 Fetoplazentare Einheit, Fet und Plazenta

Deutlich sind die Veränderungen in der fetoplazentaren Einheit: einem steilen Anstieg der ROA folgt nach 3 Stunden ein fast ebenso steiler, signifikanter Abfall. Dieses Verhalten wurde in Abs. 2.3 für den Fall des Dominierens des Methylierungszyklus postuliert. Bei ungestörter Gestation wird dieser Abfall durch einen zweiten, sehr hohen Anstieg aufgefangen. Ist der Fet wachstumsretardiert, bleibt dieser zweite Anstieg aus. Die Aufschlüsselung in Fet und Plazenta zeigt, daß dieses Verhalten allein auf den Feten zurückzuführen ist:
Die ROA der Plazenta, in der keine Enzyme des Methylierungszyklus nachweisbar sind (vgl. Abs. 2.6), zeigt einen durchaus gleichförmigen, annähernd exponentiellen Anstieg, wie er ähnlich in anderen Organen zu beobachten ist.

Die in verschiedenen Zeiten stichprobenhaft durchgeführte Bestimmung der Aktivität der Amnion-Flüssigkeit ergab einen Wert, der unter 1 % der Gesamtaktivität der fetoplazentaren Einheit lag.

Zur Erklärung der beschriebenen Aktivitätsverläufe bieten sich zwei Möglichkeiten an:

1. Bei gestörter Gestation des Typs II nach ROSSO (60) findet eine Umverteilung der Utilisation des Methionin im Feten statt: der Methylierungszyklus wird gegenüber der Eiweißsynthese bevorzugt mit Methionin versorgt, um eine ausreichende Versorung des Feten mit quartären Aminen zu gewährleisten. Dies ist eine notwendige Voraussetzung für das relative ungestörte Hirnwachstum wie für die postpartale Überlebensfähigkeit (vgl. Abs. 2.6). Auch das anfängliche, bei gestörter Gestation signifikant gesteigerte Dominieren des Feten im fetoplazentaren Quotienten weist angesichts der Enzymverteilung in Fet und Plazenta auf eine Aktivitätssteigerung des Methylierungszyklus im wachstumsretardierten Feten hin. Für eine systemische, nicht lokale Steuerung dieser Umverteilung spricht das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den stark wachstumsretardierten, zur Ligaturstelle hin gelegenen Feten (Durchschnittsgewicht 1,99 g $\pm$ 0,51 g) und den gewichtsmäßig normal entwickelten, ligaturfernen, von der Arteria ovarica gut versorgten Feten (Durchschnittsgewicht 2,31 g $\pm$ 0,59 g; das Durchschnittsgewicht der Feten aus Gruppe 2 liegt bei 2,24 g $\pm$ 0,41 g).

2. Eine andere Möglichkeit zur Deutung der vorliegenden Befunde ist eine Umverteilung nicht der Utilisation sondern des Transports, in diesem Fall zugunsten des Methionins, zu ungunsten des Zyst(e)ins. Wie in 2.2. beschrieben, verläuft der diaplazentare Transport des Zyst(e)ins zu einem geringeren Gradienten. Zudem tritt nach i.-v.-Injektion von Selen-75-Methionin Selen-75-Zyst(e)in verzögert, d.h. erst nach Passieren des Methylierungszyklus, in den mütterlichen Kreislauf ein. Der zweite Gipfel in Gruppe 2 könnte somit auch teilweise Ausdruck der nun zum Tragen kommenden Aufnahme von markiertem Zyst(e)in in die fetoplazentare Einheit sein. In diesem Falle wäre bei gestörter Gestation der diaplazentare Transport des Zyst(e)ins zugunsten des Methionins vermindert. Das nun in den Feten relativ vermehrt aufgenommene Methionin kann jedoch wegen der Relationskonstanz der Aminosäuren im Proteinaufbau nicht zur Eiweißsynthese verwendet werden und fließt dem Methylierungszyklus zu. Im Falle des normal entwickelten ovarikanahen Feten aus dieser Gruppe ist dann jedoch ein so hoher Überschuß an Methionin anzunehmen, daß er den fetalen Bedarf und eventuell auch die Kapazität des Methylierungszyklus übersteigt, andererseits aber auch aus oben genannten Gründen (vgl. Abs. 2.6) nicht voll in die Proteinsynthese übernommen werden kann. Dies würde den bei diesem Feten noch steileren Abfall der relativen Organaktivität erklären.

Die Plazentagewichte unterscheiden sich wenig (vgl. Abs. 4.7). Da die Masse der ovarikanahen Feten die der uterinanahen übertrifft, andererseits auch deren relative Organaktivität insgesamt, wenn auch nicht signifikant, grösser ist, transportiert die ovarikanahe Plazenta bei gleichem Gewicht absolut mehr markiertes Methionin. In diesem Fall ist der direkte Vergleich zulässig, da es sich um Tiere derselben Gruppe handelt, bei denen ein in engeren Grenzen übereinstimmender Plasma-Methionin-Spiegel vorausgesetzt werden darf.

Neben der beschriebenen, systemisch gesteuerten Umverteilung findet somit auch eine lokal bedingte, wohl von der Durchblutungsgröße abhängige Minderung des diaplazentaren Transports statt. Hierfür spricht weiterhin der signifikante Unterschied zwischen den beiden Plazenten in Gruppe 3 30 Minuten nach Injektion, der einzige signifikante Unterschied innerhalb der Gruppe 3 überhaupt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei gestörter fetaler Entwicklung infolge uteriner Mangeldurchblutung der diaplazentare Transport reduziert ist. Gleichzeitig besteht eine Umverteilung der Utilisation zumindest des Methionins, das vermehrt in den Methylierungszyklus eingeht. Ob dies über eine direkte Beeinflussung des Methylierungszyklus, d.h. Aktivitätssteigerung der Schlüsselenzyme, oder über eine Änderung der Transportrelationen, d.h. relativ vermehrtes Angebot geschieht, kann mit Hilfe der angewandten Untersuchungsmethode nicht unterschieden werden.

Daß sich diese Umverteilung auch im annähernd normalentwickelten Feten des wachstumsretardierten Wurfes zeigt, spricht für die systemische, vermutlich hormonelle Steuerung.

Die Entscheidung zwischen den beiden hier diskutierten Hypothesen ist nur durch Aufschlüsselung der gemessenen Aktivität in extra- und intrazelluläre, freie und gebundene Aminosäuren, Methionin und Zyst(e)in und der übrigen Metaboliten möglich (61). Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen sollte diese weitergehende Analyse am sinnvollsten zu den Zeiten 60 und 360 Minuten nach Injektion durchgeführt werden, da hier die größten Unterschiede zu erwarten sind.

5.3 Auswirkungen, Anwendbarkeit

Andererseits birgt der Verzicht auf eine weitere Aufschlüsselung der Meßergebnisse den Vorteil, daß die beobachteten Kurvenverläufe auch bei einer extrakorporalen Messung reproduzierbar sind, wenngleich Variablen wie die Dicke der Trennschicht zwischen dem Meßkopf und dem zu untersuchendem Organ zu Meßungenauigkeiten führen.

Ähnliche Verfahren zur Bestimmung fetaler Wachstumsretardierung durch extrakorporale Messung der Aktivität nach Injektion von Selen-75-Methionin werden von GARROW (17) und LEE (36) sowie MUND-HOYM et al. (49) beschrieben. Da diese Verfahren jedoch von der Ermittlung eines thorako-abdominellen (GARROW, LEE) bzw. hepato-uterinen Quotienten (MUND-HOYM et al) ausgehen, sind sie zusätzlich von sekundären, fakultiv pathologisch veränderten Parametern abhängig, wie z.B. Änderungen der Lungen- bzw. Leberperfusion. Der Aktivitätsverlauf über der fetoplazentaren Einheit ist hingegen mit den oben beschriebenen Einschränkungen nur von deren Verhalten bestimmt.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat es sich zum Ziele gesetzt, anhand der Kinetik der mehrfunktionellen Aminosäure Methionin bzw. deren radioaktiv markiertem Derivat Selen-75-Methionin Aufschluß über den Aminosäurestoffwechsel in der Schwangerschaft zu gewinnen und deren Verhalten bei gestörter Gestation zu studieren.

Nach einem Überblick über die bisherige Literatur des Aminosäure- und Proteinstoffwechsels bei normaler und gestörter Gestation wird die Problematik diskutiert, die bereits vorhandenen, jeweils nur bestimmte Sektoren des Aminosäurestoffwechsels erfassenden Einzelergebnisse im Gesamtzusammenhang zu interpretieren. Anschließend wird dargelegt, welche Möglichkeiten sich aus der Bestimmung der Kinetik einer Aminosäure in einem bestimmten Organ für die Beurteilung des Aminosäurestoffwechsels in diesem Organ ergeben. Aus diesen Überlegungen wird die in der vorliegenden Arbeit angewandte Methodik entwickelt.

Die Versuche wurden an Ratten durchgeführt, aus denen 3 Gruppen gebildet wurden: Tiere mit normaler und gestörter Gestation und nicht trächtige Tiere. In mütterlichen Organen und in der fetoplazentaren Einheit wurde die relative Organaktivität als Funktion der Zeit nach Injektion der mit Selen-75 markierten mehrfunktionellen Aminosäure Methionin bestimmt. Hierbei fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Während der Gestation ist der Aminosäurestoffwechsel im Muttertier beschleunigt. Bei gestörter Gestation ist diese Beschleunigung weniger ausgeprägt.
2. Im Falle gestörter Gestation ist ein erhöhter renaler Verlust an Plasmaproteinen und Aminosäuren anzunehmen.
3. Im Feten findet sich eine hohe Aktivität des Methylierungszyklus. Fetale Wachstumsretardierung infolge plazentarer Minderdurchblutung führt zu einer Umverteilung der Methionin-Utilisation zugunsten der Transmethylierung und zu ungunsten der Eiweißinkorporation. Ob dies über eine direkte Aktivierung des Methylierungszyklus oder über eine relative Transportsteigerung des

Methionins gegenüber anderen erfolgt, ist aus der angewandten Methodik nicht zu beantworten.
4. Plazentare Minderperfusion führt neben den zuvor beschriebenen systemisch bedingten Veränderungen lokal zu einer Abnahme des diaplazentaren Transports.

Obwohl die in Punkt 3 beschriebenen Veränderungen nur im Feten, nicht in der Plazenta, zu beobachten sind, ist auch die Kinetik in der gesamten fetoplazentaren Einheit charakteristisch verändert. Unter Einschränkungen ist somit eine Reproduzierbarkeit bei extrakorporaler Messung zu erwarten, was eine neue Möglichkeit zur nichtinvasiven Diagnostik fetaler Wachstumsretardierung eröffnet.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1 ANTONOV, AN
Children born during the siege of Leningrad in 1942
J. Pediat.30;250, 1947

2 BEN-PORATH, M
Radiopharmaceutical evaluation of 75 selenomethionine in man
PhD dissertation Loyola University, Chicago 26; 1968

3 BLAU, M; HOLLAND, JF
Metabolism of selenium-75-L-methionine
aus
Andrews, GA; Kinsley, RM; Wagner, HN
Radioactive pharmaceuticals
Atomic energy commision, division of technical information
Oak Ridge;423, 1966

4 BOND, VP
Dose effect modifying factors in interpreting medical exposures
aus
Medical radionuclids: radiation dose and effects
Oak Ridge;399, 1970

5 BONSNES, RW
Plasma amino acid and amino nitrogen concentration during normal pregnancy, labor, and early puerperium
J. biol. Chem. 168; 345, 1947

6 CANTONI, GI
Activation of methionine for transmethylation
J. biol. Chem.,189;745, 1951

7 CHRISTENSEN, HN.; STREICHER, JA
Association between rapid growth and elevated cell concentrations of amino acids
J. biol. Chem. 175;95, 1970

8 CLEMETSON, CAB.; CHURCHMAN, J
The placental transfer of amino acids in normal and toxaemic pregnancy
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 61;364, 1954

9 CRUMPLER,HA,;LINDAN, O
The amino acid pattern in human foetal and maternal plasma at delivery
Biochem. J. 47;223, 1950

10 CURET, LB
Physiological aspects of amino acid transport across the placenta
Clin. Obstet. Gynecol. 13;586, 1970

11 CURET, LB.; MANN, L.; CRENSHAW, C., et al.
Effect of estrogen on arterial blood levels of alpha amino nitrogen
J. appl. Physiol. 28;1,-1970

12 DANCIS, J.; MONEY, WL.; SPRINGER, D.; LEWITZ, M
Transport of amino acids by placenta
Am. J. Obstet. and Gynecol. July 15; 820, 1968

13 DANCIS, J.; OLSEN, G.; FOLCART, G
Transfer of histidine and xylose across the placenta and into the red blood cell and amniotic fluids
Amer. J. Physiol. 194;44, 1958

14 FEIGIN, RD.; KLAINER, AS.; BEISEL, WR
Circadian periodicity of blood/amino-acids in adult men
Nature (London), 215; 512, 1967

15 FINKELSTEIN, JC
Methionine metabolism in mammals
aus
Inherited disorders of sulphur metabolism
Carson, NAJ, Raine, DN
Churchill Livingstone, Edingburgh and London; 1971

16 FINKELSTEIN, JD.; MUDD, SH
Transsulfuration in mammals
The methionine-sparing effect of cysteine
J. biol. Chem. 242, 5;873, 1967

17 GARROW, JS.; DOUGLAS, CP
A rapid method for assessing intrauterine growth by radioactive selenomethionine uptake
J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth. 75;1034, 1968

18 GAULL, GE
Interrelationships of sulfur amino acids, folate and DNA in human brain development
Symposium of Developmental Biochemistry Inborn Errors of Metabolism
aus
Homes, F, van den Berg, CJ (ED)
Acad-Press, London, New York; 1973

19 GAULL, GE
Sulfur amino acids, folate and DNA in human brain development
Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium
Cambridge Univ.-Press, Cambridge; 1973

20 GAULL, GE; von BERG, W.; RÄIHÄ, NCR.; STURMAN, JA
Development of methyltransferase activities of human fetal tissues
Pediat. Res., 7;527, 1973

21 GAULL, GE.; RÄIHÄ, NCR.; SAAROWSKI, S.; STURMAN, JA
Transfer of cyst(e)ine and methionine across the human placenta
Pediat. Res., 7;908, 1973

22 GAULL, GE.; STURMAN, JA.; RÄIHÄ, NCR
Development of mammillian sulfur metabolism: Absence of cystathionase in human fetal tissues
Pediat. Res., 6;538, 1972

23 GLENDENING, MB.; MARGOLIS, AJ., PAGE, EW
Amino acid concentrations in fetal and maternal plasma
Am . J. Obstet. Gynec., 81;591, 1961

24 HAYTER, CJ.; HUTCHINSON, EA.; HARVONEN, MJ et al.
Placental transport of alpha-amino-isobutyric acid in the unesthezided guinea pig
J. Physiol. (London), 175;11 , 1964

25 HEINRICH, D.; HERMS, V.; KUBLI, F.; METZ, J
Das Spektrum von 18 freien Aminosäuren in fetalen und maternalen Kompartimenten unter der Geburt
Z. Geburtsh. Frauenheilkunde;479, 1962

26 HELLER, L
Über die Schwangerschaftshyperaminacidurie
Dtsch. Ges. Wes. 21;1626, 1966

27 HELLER, L
Arterio-venöse Differenzen im Aminosäuremuster bei Mutter und Kind
Arch. Gynäk. 211;304, 1971

28 HERMS, V.; HEINRICH, D.; METZ, J.; KUBLI, F
Konzentrationsunterschiede der freien Aminosäuren in fetalen und maternen Kompartimenten am Ende der normalen und pathologischen Schwangerschaft
Z. Geburtsh. Perinat. 179;188, 1975

29 JOYCE, J.; YOUNG, M
A comparision of the effect of a reduction in maternal blood flow on the placental transfer of glucose and amino nitrogen from mother to foetus
J. Physiol., 239;5, 1974

30 KNAPP-SMITH, E.; de ALVAREZ, RP.; FORSANDER, J
Serum protein, lipid, and lipoprotein fractions in normal human pregnancy
Am. J. Obstet. Gynecol.; 326, 1959

31 KRAUSS, A.; KOPP, B
Umsatz isotop-markierter Aminosäuren in der Schwangerschaft
Zentralblatt für Gynäkologie, 94;12, 1972

32 LAGERCRANTZ, C
Electrophoretic analysis of serum in pregnancy and in pregnancy toxemia
Uppsala läkaref. förh 51;116, 1945

33 LANDAU, RL.; LOUGIBIHL, K
Effect of progesterone on the concentration of plasma amino acids in man
Metabolism 16;1114, 1967

34 LASTER, L.; MUDD, SH.; FINKELSTEIN, JD.; IRREVERRE, F
Homocystinuria due to cystathionine synthese deficiency; the metabolism of L-methionine

J. Clin. Invest., 44;1708, 1965

35 LATHROP, K.; HARPER, PV.; MALKINSON, FD
Human total-body retention and excretory routes of Se75 from selenomethionine
aus

Fellinger, K.; Höfer, R
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Bd. VIII; 436, 1968
Urban und Schwarzenberg

36 LEE, P.; GARROW, JS
A clinical evaluation of the selenomethionine uptake test

J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth., 77;982, 1970

37 LIN, MS
Kinetics of amino acid transport across bone marrow cell membranes

Report UCRL-19379, University of California, Lawrence Radiation Laboratory; 1969

38 LINDBLAD, BS
The plasma aminogram in 'small for dates' newborn infants
Lipids malnutrions in the developing brain.

Ciba Foundation, October 1971, London.

39 MACY, IG.; MACK, HC
Physiological changes in plasma proteins characteristic of human reproduction

Children's Found of Michigan, Detroit, 1951

40 MAURER, W
Die Größe des Umsatzes von Organ- und Plasmaeiweiß aus

Dynamik des Eiweißes; 1, 1954
10. Coll. Ges. Phys. Chemie
9.10. Apr. 1954 Mosbach/Baden

41 MAURER, W.; NIKLAS, A.; LEHNERT, G
Messung der Umsatzrate von Serumeiweiß und Körpereiweiß beim normalen Kaninchen mit 35 S-Methionin

Biochem. Z. 326; 28-47, 1954

42 MENGES, G
Grundriß der Statistik, Bd. I Theorie; 225, 1. Auflage 1968

Westdeutscher Verlag Köln/Opladen

43 MISCHEL, W
Der diaplazentare Transport stereoisomerer Aminosäuren

Arch. Gynäk., 198;181, 1963

44 MOGHISSI, KS.; CHURCHILL, Ja., KURRIE, D
Relationship of maternal amino acids and proteins to fetal growth and mental development

Am . J. Obstet. Gynec. Oct. 15; 398, 1975

45 MORSE, A.
The amino acid nitrogen of the blood in case of normal and complicated pregnancy and also in the newborn infant

Bull. John-Hopkins-Hosp. 28; 199, 1917

46 MÜLLER, HG.; LINNARTZ-NIKLAS, A.
Autoradiographische Untersuchungen über die Größe der Eiweißsynthese der weiblichen Genitalorgane im Metöstrus bei Ratte und Maus

Archiv für Gynäkologie 194; 48, 1960

47 MUND-HOYM, St.; BENDER, G.; HÜNERMAN, B; SCHANDER, K.
75-Selenmethionin-Organprofile bei trächtigen und nichtträchtigen Ratten-Untersuchungen zur fetalen Nutrition, VIII. Akademische Tagung deutschsprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Wien 1977

48 MUND-HOYM, St.; BENDER, G.; HÜNERMAN, B.; SCHANDER, K.
Uptake of i.v. administered 75-selenomethionine in various organs of nonpregnant and pregnant rats

Congr. Poor Intrauterine Fetal Browth, Pharma 1977.

49 MUND-HOYM, St.; HÜNERMAN, B.; SCHANDER, K.; WINKLER, C.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Aminosäurekinetik bei ungestörter und gestörter Schwangerschaft mit ^{75}-Se-Methionin

z. Geburtshilfe und Perinat. 181; 206, 1977

50 NEUBÜSER, D.; MICHEL, CF.; SCHWARZ, HJ
Über die Konzentration freier Aminosäuren im Serum gesunder Mütter und deren Neugeborenen unmittelbar post partum

Arch. Gynäk., 216;145, 1974

51 NIKLAS, A.; OEHLERT, W
Autoradiographische Untersuchung der Größe des Eiweißstoffwechsels verschiedener Organe, Gewebe und Zellarten

Beiträge zur Path. Anat., 116;92, 1956

52 NOALL, ME.; RIGGS, TR.; WALKER, LM et al.
Endocrine control of amino acid transfer

Science 126;1002, 1957

53 OLDENDORF, WH.; KITANO, M
Selen-methionine reappearance in blood following intravenous injection

J. Nucl. Med., 4;231, 1963

54 PAGE, EW.; GLENDENING, MB.; MARGOLIS, A
Transfer of d- and l- Histidine across the human placenta

Am. J. Obstet. Gynec., 73;589, 1957

55 PAN, F.; CHANG, G.; LEE, S.; TANG, M
Induction of methionine adenosyltransferase in rat liver by corticosteroids

P.S.E.B.M. 128; 611, 1968

56 RABINOWITSCH, KN
Contributation a'l'azote aminoacide dans le sang de la mere et de nouveaune'

Compt. Rend. Soc. Biol., 76;457, 1914

57 ROSE, WC, COON, MJ.; LOCKHART, HB.; LAMBERT, GF
Aminoacid requirements of man; threonine and methionine requirements

J. Biol. Chem., 215;101, 1955

58 ROSE, WC.; WIXOM, PL
Amino acid requirement of man
XIII Sparing effect of cystine on methionine requirement

J. Biol. Chem., 216;763, 1955

59 ROSSO, P
Changes in the transfer of nutrients across the placenta during normal gestation in the rat

Am. J. Obstet. Gynec. July 15;761, 1975

60 ROSSO, P.; WINICK, M
Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition

J. Perinat. Med. 2;147, 1974

61 SCHMIDT, HAE
Prüfung des Verteilungsmusters radioaktiv markierter Pharmaka
aus
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Bd. VIII
Vorträge am Gasteiner internat. Symp. 1968
Urban und Schwarzenberg

62 SMITH, CA
Effects of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland 1944-1945
J. Pediat. 30; 329, 1947

63 SMITH, EM
General considerations in calculation of the absorbed dose of radiopharmaceuticals used in nuclear medicine
aus
Medical Radionuclides: radiation dose and effects
Oak Ridge 225, 1970

64 SPACKMAN, D.; STEIN, WH.; MOORE, S
Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids
Anal. Chem. 30; 1190, 1958

65 STERNOWSKY, NCR.; RÄIHÄ, G.; GAULL, GE
Transmethylierung und Methionin- aktivierendes Enzym
Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie 180/2; 117; 125, 1976

66 STURMAN, JA.; COHEN, PA.; GAULL, GE
Metabolism of L-35S-methionine in vitamine B_6 deficiency. Observations on cystathioninuria
Biochem. Med., 3; 510, 1970

67 SUGAMA, T.; MORIYAMA, T.; HIROOKA, C. et al.
Observations on amino acid and protein metabolism with reference to the hormonal control in pregnancy
J. Jap. Obstet. Gynec. Soc., 14;59, 1967

68 TALLAN, HH.; COHEN, PA.; GAULL, GE
Allosteric prosperities of rat liver methionine-activating enzyme
Biochemistry 2029; 576 , 1973

69 TOVEY, JE
The significance of electrophoretic serum protein changes in pregnancy
J. Obstet. Gynaecol. 981, 1959

70 WAERDEN, B.L. van der
Mathematische Statistik
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1. Auflage, 285, 1957

71 WAPNIR, RA.; DIERKS-VENTLING, C
Placental transfer of amino acids in the rat
II Aromatic amino acids
Biol. Neonate 17;373, 1971

72 WIDDOWSON, EM.
Protein status of 'small for dates' animals
Lipids malnutrions in the developing brain.

Ciba Foundation, October 1971, London.

73 WIGGLESWORTH, JS.
Experimental growth retardation in the foetal rat

J. Path. Bac. 88 No. 1: 1, 1964

74 WINCHELL, HS
Dosimetry considerations for radioisotopically labeled organic compounds
aus

Medical radionuclides: radiation dose and effects
Oak Ridge 225, 1970

75 YOUNG, M.
Placental transport of free amino acids aus

Jonxis, JHP, Visser, HKA, Troelstra, JA
Metabolic processes in the newborn infant
Stenfert Krose, Leiden, 1971

76 YOUNG, M.
Protein synthesis rate of the placenta and fetal tissues'in vivo'

5. European Congress of perinatal medicine, Uppsala, 1976

77 YOUNG, M.; HILL, PMM
Free amino acids transfer across the placental membrane

Barcroft Symposium, Cambridge, Univ.-Press, 1973

78 YOUNG M.; Mc. FADYEN, IR
Placental transfer and fetal uptake of amino acids in the pregnant ewe
J. Perinat. Med. 1;174, 1973

79 YOUNG, M.; PRENTON, MA
Maternal and fetal plasma amino acid concentrations during gestation and in retarded fetal growth
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 76;333, 1969

80 ZINNEMAN, HH.; JANET, J .; JOHNSON, JJ.; SEAL, US
Effect of short term therapy with Cortisol on the Urinary excretion of free amino acids
J. Clin. Endocrin., 23;996, 1963

81 ZINNEMAN, HH.; SEAL, US.; DOE, R
Urinary amino acids in pregnancy, following progesterone, and estrogen-progesterone
J. Clin. Endocr., 27;397, 1967

8. DANKVERMERK

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. St. Mund-Hoym danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche, stets hilfsbereite Betreuung bei der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. med. E. J. Plotz, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Bonn, und Herrn Prof. Dr. med. C. Winkler, Direktor des Instituts für Nuklearmedizin der Universität Bonn, bin ich für die Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber auch Frl. C. Abel sowie Frau I. Lenz für die stets zuverlässige Hilfe bei der Durchführung der nuklearmedizinischen Untersuchungen.

Herrn G. Caroli danke ich für die ausführliche und wertvolle Beratung zur statistischen Auswertung.

9. LEBENSLAUF

Am 03.06.1950 wurde ich als Sohn von Hans Bender und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Landwehr, in Heilbronn geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Neckarsulm, von 1961 bis 1969 das dortige Albert-Schweitzer-Gymnasium. Am 04.06.1969 bestand ich die Reifeprüfung.

Zum Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Physik an der Technischen Universität Stuttgart, entschloß mich aber 1971, mich um einen Studienplatz in Medizin zu bewerben, den ich auch sofort erhielt.

Daraufhin studierte ich vom Sommersemester 1971 bis zum Wintersemester 1971/72 an der Universität Hohenheim, nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im März 1972 bis zur ärztlichen Vorprüfung im März 1974 an der Universität Freiburg. Im Sommersemester 1974 wechselte ich an die Universität Bonn. Im Wintersemester 1977/78 bestand ich das Staatsexamen.

Am 01.05.1978 begann ich meine Medizinalassistentenzeit am Fachkrankenhaus für Innere Medizin in Burgbrohl, wechselte dann am 01.02.1979 an die Chirurgische Abteilung des Maria-Hilf-Krankenhauses in Bad-Neuenahr. Am 12.06.1979 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom 01.07.1979 bis zum 31.12.1979 arbeitete ich erneut, diesmal als Assistenzarzt,an dem oben erwähnten Fachkrankenhaus für Innere Medizin.

Seit 01.01.1980 bin ich als Assistenzarzt an der Universitäts-Frauenklinik Bonn angestellt.